

М. В. МАЛИШЕВСКИЙ
Э. А. КАШУБА
Э. А. ОРТЕНБЕРГ
А. Ш. БЫШЕВСКИЙ
Э. Н. БАРКОВА

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ



с3252329

*Посвящается 40-летию
Тюменской государственной
медицинской академии*

М. В. МАЛИШЕВСКИЙ
Э. А. КАШУБА
Э. А. ОРТЕНБЕРГ
А. Ш. БЫШЕВСКИЙ
Э. Н. БАРКОВА

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

РЕКОМЕНДОВАНО
Учебно-методическим объединением
по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России
в качестве учебного пособия для студентов медицинских вузов



Издательский центр «Академия»

Тюмень 2004

ББК 54.1
В 60
УДК 616.1/.4

В60 Внутренние болезни/М. В. Малишевский, Э. А. Кашуба, Э. А. Ортенберг, А. Ш. Бышевский, Э. Н. Баркова. Тюмень: Издат. центр «Академия», 2004. 736 с.

ISBN 5-94725-041-1

Учебник подготовлен авторским коллективом Тюменской государственной медицинской академии в составе:

- | | |
|--------------------------|---|
| <i>М. В. Малишевский</i> | – заведующий кафедрой факультетской терапии, д. м. н., профессор; |
| <i>Э. А. Кашуба</i> | – заведующий кафедрой инфекционных болезней, д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ; |
| <i>Э. А. Ортенберг</i> | – заведующий кафедрой клинической фармакологии, д. м. н., профессор; |
| <i>А. Ш. Бышевский</i> | – заведующий кафедрой биологической химии, д. м. н., профессор; |
| <i>Э. Н. Баркова</i> | – заведующая кафедрой патологической физиологии, д. м. н., профессор. |

Рецензенты:

- | | |
|---------------------|---|
| <i>Р. С. Карпов</i> | – д. м. н., профессор, академик РАМН, председатель президиума ТНЦ СО РАМН, директор НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, заместитель председателя президиума СО РАМН, заведующий кафедрой факультетской терапии СМГУ; |
| <i>В. Г. Кукес</i> | – д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, лауреат Государственной премии, заведующий кафедрой клинической фармакологии ММА им. И. М. Сеченова. |

В основе учебника – материал по факультетской терапии. С учетом опыта преподавания этой дисциплины, учебник дополнен современными данными по анатомии, биохимии, патофизиологии, пропедевтике, клинической фармакологии и иммунологии. В результате студент 4 курса получает возможность изучать факультетскую терапию, одновременно расширяя свой кругозор как за счет базовых дисциплин, так и материала, который он будет изучать на 5-6 курсах.

ISBN 5-94725-041-1

© Авторский коллектив, 2004

© Тюменская государственная медицинская академия, 2004

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	6
Часть I	
ОБЩИЕ ВОПРОСЫ	7
Глава 1. Общие вопросы клиники внутренних болезней (Малишевский М. В.)	8
Глава 2. Методы клинического обследования больного в клинике внутренних болезней – расспрос, общий осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация (Малишевский М. В.)	11
Глава 3. История болезни в клинике внутренних болезней (Малишевский М. В.)	17
Часть II	
ПУЛЬМОНОЛОГИЯ	23
Глава 1. Анатомия бронхолегочного аппарата	24
Глава 2. Патохимия бронхолегочной системы (Бышевский А. Ш.)	28
Глава 3. Патофизиология внешнего дыхания (Баркова Э. Н.)	32
Глава 4. Схема и методы исследования при заболеваниях органов дыхания (Малишевский М. В., Белова Н. В.)	59
Глава 5. Основные синдромы при заболеваниях органов дыхания (Малишевский М. В., Жмуров В. А., Белова Н. В.)	71
Глава 6. Пневмонии (Малишевский М. В., Белова Н. В.)	75
Глава 7. Респираторный дистресс-синдром взрослых (токсический, некардиогенный отек легких) (Малишевский М. В., Белова Н. В.)	94
Глава 8. Хронический бронхит (Малишевский М. В., Белова Н. В.)	98
Глава 9. Бронхиальная астма (Малишевский М. В., Белова Н. В.)	113
Глава 10. Клиническая фармакология средств, используемых при синдроме бронхиальной обструкции (Ортенберг Э. А.)	122
Глава 11. Астматический статус (Малишевский М. В., Белова Н. В.)	133
Глава 12. Бронхоэктазии (бронхоэктатическая болезнь) (Малишевский М. В.) ..	135
Глава 13. Плевриты (Малишевский М. В., Белова Н. В.)	137
Глава 14. Абсцесс легкого (Малишевский М. В., Белова Н. В.)	139
Глава 15. Легочное сердце (Малишевский М. В., Белова Н. В.)	142
Глава 16. Иммунокоррекция при бронхиальной астме и хроническом обструктивном бронхите (Кашуба Э. А., Дроздова Т. Г.)	149
Глава 17. Иммуотропная терапия неспецифических воспалительных заболеваний легких (Кашуба Э. А., Дроздова Т. Г.)	150
Глава 18. Клиническая фармакология противомикробных и противовирусных средств (Ортенберг Э. А., Вешкурцева И. М., Ушакова М. А.)	154
Часть III	
КАРДИОЛОГИЯ	177
Глава 1. Строение сердечно-сосудистой системы	178
Глава 2. Патофизиология системы кровообращения (Баркова Э. Н.)	183
Глава 3. Исследование больных с патологией сердечно-сосудистой системы. Расспрос и осмотр больных. Пальпация и перкуссия сердца (Малишевский М. В.)	229
Глава 4. Аускультация сердца. Тоны сердца в норме и патологии (Малишевский М. В.)	233
Глава 5. Шумы сердца (Малишевский М. В.)	236
Глава 6. Техника измерения артериального давления (Малишевский М. В.)	239
Глава 7. Патохимия сердечно-сосудистой системы (Бышевский А. Ш.)	242
Глава 8. Митральные пороки сердца (Малишевский М. В.)	249

Глава 9. Пороки аортального клапана (Малишевский М. В.)	254
Глава 10. Ревматизм (Малишевский М. В., Кашуба Э. А.)	262
Глава 11. Миокардиты (Малишевский М. В., Клевцова Т. В.)	268
Глава 12. Инфекционный эндокардит (Малишевский М. В.)	271
Глава 13. Артериальные гипертензии. Гипертоническая болезнь (Малишевский М. В.)	283
Глава 14. Клиническая фармакология средств, используемых при артериальной гипертензии (Ортенберг Э. А.)	297
Глава 15. Расслоение аорты (Малишевский М. В.)	304
Глава 16. Ишемическая болезнь сердца, хронические формы (Малишевский М. В.)	307
Глава 17. Клиническая фармакология средств для профилактики и лечения ИБС (Ортенберг Э. А., Шевелева О. Е.)	315
Глава 18. Инфаркт миокарда (Малишевский М. В.)	324
Глава 19. Острый коронарный синдром (Малишевский М. В.)	333
Глава 20. Нарушения ритма и проводимости сердца (Малишевский М. В.)	338
Глава 21. Клиническая фармакология антиаритмических средств (Ортенберг Э. А.)	350
Глава 22. Недостаточность кровообращения, хронические формы (Малишевский М. В., Клевцова Т. В.)	362
Глава 23. Клиническая фармакология средств, используемых при сердечной недостаточности (Ортенберг Э. А.)	373
Глава 24. Недостаточность кровообращения, острые формы (Малишевский М. В.)	381

Часть IV

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ	385
Глава 1. Анатомия пищеварительной системы	386
Глава 2. Патифизиология желудочно-кишечного тракта (Баркова Э. Н.)	394
Глава 3. Схема и методы исследования больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (Малишевский М. В.)	433
Глава 4. Функциональная и инструментальная диагностика заболеваний желудка и кишечника (Малишевский М. В.)	438
Глава 5. Основные синдромы при заболеваниях ЖКТ (Малишевский М. В.)	442
Глава 6. Схема и методы исследования при заболеваниях печени и желчевыводящих путей (Малишевский М. В.)	446
Глава 7. Функциональные пробы печени (Малишевский М. В.)	450
Глава 8. Основные клинические синдромы при заболеваниях печени (Малишевский М. В.)	452
Глава 9. Патохимия желудочно-кишечного тракта (Бышевский А. Ш.)	455
Глава 10. Патохимия печени и желчевыводящих путей (Бышевский А. Ш.)	460
Глава 11. Иммунопатология ЖКТ (Кашуба Э. А., Дроздова Т. Г.)	465
Глава 12. Рефлюкс-эзофагит (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь) (Малишевский М. В.)	469
Глава 13. Хронические гастриты (Малишевский М. В.)	474
Глава 14. Язвенная болезнь (Малишевский М. В.)	480
Глава 15. Хронический холецистит. Желчнокаменная болезнь (Малишевский М. В.)	488
Глава 16. Хронические гепатиты (Малишевский М. В., Кашуба Э. А.)	494
Глава 17. Цирроз печени (Малишевский М. В.)	502
Глава 18. Хронический панкреатит (Малишевский М. В.)	509
Глава 19. Хронический энтерит (Малишевский М. В.)	514
Глава 20. Хронический колит (Малишевский М. В.)	519
Глава 21. Описторхоз человека (Малишевский М. В., Кашуба Э. А.)	521
Глава 22. Клиническая фармакология средств, используемых при патологии пищеварительного тракта (Ортенберг Э. А.)	524

Часть V

НЕФРОЛОГИЯ	537
Глава 1. Анатомия системы мочеотделения	538
Глава 2. Патопфизиология почек (Баркова Э. Н.)	541
Глава 3. Схема и методы исследования при заболеваниях системы мочеотделения (Малишевский М. В., Жмуров В. А.)	561
Глава 4. Основные синдромы при заболеваниях почек (Малишевский М. В., Жмуров В. А.)	564
Глава 5. Патохимия мочевыделительной системы (Бышевский А. Ш.)	566
Глава 6. Иммунопатология заболеваний почек (Кашуба Э. А., Дроздова Т. Г.)	569
Глава 7. Острый гломерулонефрит (Малишевский М. В., Жмуров В. А.)	574
Глава 8. Хронический гломерулонефрит (Малишевский М. В., Жмуров В. А.)	576
Глава 9. Хронический пиелонефрит (Малишевский М. В., Жмуров В. А.)	587
Глава 10. Тубулоинтерстициальные нефропатии (Малишевский М. В., Жмуров В. А.)	592
Глава 11. Острая почечная недостаточность (Малишевский М. В., Жмуров В. А.)	598
Глава 12. Хроническая почечная недостаточность (Малишевский М. В., Жмуров В. А.)	601

Часть VI

РЕВМАТОЛОГИЯ	605
Глава 1. Учение о соединениях костей – артросиндесмология	606
Глава 2. Патохимия соединительной ткани (Бышевский А. Ш.)	608
Глава 3. Ревматоидный артрит (Малишевский М. В.)	610
Глава 4. Иммунопатология ревматоидного артрита (Кашуба Э. А., Дроздова Т. Г.)	616
Глава 5. Клиническая фармакология противовоспалительных, противоревматических средств (Ортенберг Э. А.)	619

Часть VII

ГЕМАТОЛОГИЯ	631
Глава 1. Патопфизиология эритропоэза (Баркова Э. Н.)	632
Глава 2. Анемии (Малишевский М. В., Заугольникова О. Г., Алборов Р. Г.)	640

Часть VIII

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ	645
Глава 1. Лабораторные данные при основных терапевтических заболеваниях (Бышевский А. Ш., Умутбаева М. К., Рудзевич А. Ю., Алборов Р. Г.)	646
Глава 2. Важнейшие биохимические показатели (Бышевский А. Ш.)	675

Приложение I

НОРМЫ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ	
(Заугольникова О. Г., Дроздова Т. Г.)	701

Приложение II

АНАТОМИЯ	719
-----------------	-----

ПРЕДИСЛОВИЕ

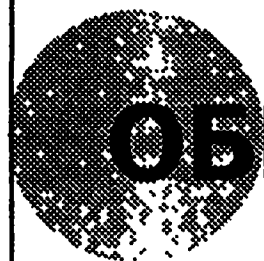
«Внутренние болезни» – учебное пособие, в основе которого лежит базовый раздел внутренних болезней – факультетская терапия, дополненная пропедевтикой внутренних болезней с элементами анатомии, патофизиологии, биохимии, клинической фармакологии и иммунологии.

Учебник построен таким образом, что каждый раздел внутренних болезней: пульмонология, кардиология, гастроэнтерология, нефрология, ревматология и гематология – начинается анатомией соответствующих органов и систем, далее идет пропедевтика, включающая методы клинического исследования и семиотику по данному разделу. Затем подробно раскрывается частная патология, которая представлена по факультетскому принципу: определение заболевания, его этиология, эпидемиология и патогенез, клиническая картина, диагностика, дифференциальная диагностика, лечение и профилактика. По наиболее актуальным разделам терапии приводится подробное описание фармакологических препаратов и их клиническое применение. При подготовке данного учебника были использованы материалы последних научных и научно-практических конференций и симпозиумов, а также стандарты Министерства здравоохранения РФ, ВОЗ, Международного общества по артериальной гипертензии и другие.

Учебник предназначен для студентов 3-6 курсов лечебного и педиатрического факультетов медицинских вузов, клинических интернов и ординаторов, а также врачей всех специальностей.

Авторский коллектив выражает надежду, что данная книга станет вашим неизменным спутником в решении различных вопросов, связанных со столь трудной и благородной профессией врача.

Часть I



ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

Глава 1.	Общие вопросы клиники внутренних болезней	8
Глава 2.	Методы клинического обследования больного в клинике внутренних болезней — расспрос, общий осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация	11
Глава 3.	История болезни в клинике внутренних болезней	17

Практическая медицина имеет ряд привлекательных черт, которые делают ее одним из наиболее захватывающих занятий в мире. Во-первых, практическая медицина имеет дело с человеком, с безграничной индивидуальностью людей, что само по себе интересно. Во-вторых, медицина – это научная дисциплина, которая сильно шагнула вперед за последние десятилетия и позволяет нам вселять надежду многим больным, которых считали обреченными еще поколение тому назад. В-третьих, она часто является тонким искусством новых открытий.

Следовательно, практический врач с широким кругозором должен обладать в достаточной мере тремя качествами: любовью к человечеству, научным складом ума, интересом к раскрытию неразгаданных тайн.

Клиническая медицина, кроме современной естественнонаучной базы и блестящего фасада, имеет еще древний, часто незримый, но могучий животворный корень – многовековую, безграничную по объему и разнообразию практику, опыт поколений врачей, среди которых были поистине талантливые наблюдатели и гениальные мыслители.

Наиболее ярким представителем медицины в начале XIX века был профессор Московского университета *Матвей Яковлевич Мудров* (1776-1831). Его заслуги: разработка и внедрение в практику метода систематического и всестороннего исследования больного, методическое ведение истории болезни.

Сергей Петрович Боткин (1832-1889) – профессор медико-хирургической академии: создатель неврогенной теории патогенеза заболеваний внутренних органов, основоположник физиологического направления отечественной медицины. Ввел ряд новых приемов исследования (пальпация органов брюшной полости и др.) и новых симптомов, выявляемых перкуссией и аускультацией. Говорил об индивидуализации каждого случая, превращая диагностику болезни в диагностику больного.

Григорий Антонович Захарьин (1829-1897) – профессор Московского университета: оригинальный метод расспроса, метод анамнестического исследования больного.

Алексей Александрович Остроумов (1844-1908) – профессор Московского университета: основы современ-

ной функциональной диагностики по методу дозированной физической нагрузки. Обоснование необходимости всестороннего, развернутого и индивидуального клинического диагноза.

Василий Парменович Образцов (1851-1921) – профессор Киевского университета: оригинальный метод систематической глубокой скользящей пальпации органов брюшной полости, метод однопальцевой перкуссии, метод непосредственной аускультации ухом, описал клинику острого инфаркта миокарда.

Внутренние болезни – одна из наиболее крупных отраслей теоретической и практической медицины, которая изучает распознавание заболеваний внутренних органов в их различных клинических формах, причины происхождения, их патогенез, профилактику и терапию.

Общий план обследования больного

Обследование больного складывается из трех основных частей – субъективного исследования, объективного исследования и параклинического исследования.

I. Общая схема расспроса (субъективное исследование).

1. Паспортная часть.
2. Расспрос о жалобах больного, его ощущениях и переживаниях.
3. Расспрос о настоящем заболевании, о его начале и последующем течении вплоть до дня исследования больного – анамнез заболевания (anamnesis morbi).
4. Расспрос о предшествовавшей жизни больного – анамнез жизни (anamnesis vitae).

II. Объективное исследование больного (status praesens).

Подробное изучение отдельных органов и систем – системы органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения, органов мочевого выделения, эндокринной системы, нервной системы.

1. Общий осмотр (inspectio).
2. Пальпация (palpatio).
3. Перкуссия (percussio).
4. Аускультация (auscultatio).

Расспрос (субъективное исследование) и объективное исследование больного являются основными (клиническими) методами исследования больного. Параклинические методы исследования больного (дополнительные методы):

1. Лабораторные:

- обязательные: общий анализ крови, общий анализ мочи, кал на яйца глистов, кровь на RW и ВИЧ;
- специальные (по показаниям): биохимия крови, иммунограмма и др.

2. Инструментальные: ЭКГ, спирография, ультразвуковое исследование, Р-графия органов грудной клетки, компьютерная томография, ЯМР-томография и т. д.

В результате проведенного субъективного и объективного обследования больного врач выявляет признаки заболевания – симптомы. Учение о признаках заболеваний носит название семиотики (от греч. semeion-признак).

Семиотика – учение о признаках заболевания – может рассматриваться как самостоятельная дисциплина, задача которой объяснить факты, полученные с помощью различных методов исследования больного. Семиотика составляет важнейшую часть диагностики и делится на общую и частную.

Общая семиотика – охватывает те признаки и свойства, которые должны быть отмечены и оценены у каждого больного независимо от конкретного заболевания. Возраст, пол и конституция больного – три основных признака, необходимые для общей характеристики больного. К общей семиотике также относят: оценку общего состояния больного, включая его сознание, положение тела, осанку, походку, выражение лица и состояние общего питания; ряд симптомов, главным образом функционального порядка: лихорадка, боли, отеки, одышка и др., ряд местных симптомов, имеющих общее значение.

Например, возраст больного можно определить по морщинам на лице, которые появляются в определенной последовательности: лобные и носогубные – в возрасте около 20 лет, у наружного угла век – около 25 лет, подглазничные – около 30 лет, шейные – около 35 лет, на ушах, щеках, подбородке, губах – около 55 лет.

Выявив признаки заболевания – симптомы, врач делает умозаключение, которое называется методикой диагноза.

Диагноз (греч. diagnosis – распознавание) – краткое врачебное заключение о сущности заболевания и состоянии больного, выраженное в терминах современной медицинской науки.

Виды диагноза

I. По характеру и содержанию:

- этиологический;
- патогенетический;
- нозологический;
- патологоанатомический;
- анатомический;
- патофизиологический.

II. По способу построения и обоснования:

- прямой диагноз – распознавание идет от симптома к болезни;

- дифференциальный диагноз – когда приходится сопоставлять, взвешивать и выбирать между несколькими более или менее вероятными заболеваниями – это диагноз «путем исключения»;

- диагноз «путем наблюдения» – когда постановка диагноза удается только после более или менее длительного наблюдения за больным в случае появления в ходе болезни новых решающих симптомов или получения важных результатов дополнительного исследования;

- диагноз по лечебному эффекту – когда диагноз заболевания устанавливается на основании безусловно благоприятного результата специфического лечения.

III. По времени выявления заболевания:

- ранний диагноз – заболевание распознается в начале своего развития;
- поздний диагноз – заболевание распознается поздно;
- секционный диагноз ставится на секционном столе (крайний вариант)

IV. По степени достоверности:

- ориентировочный диагноз – выдвигается в ходе обследования больного как рабочая гипотеза;
- предварительный диагноз – ставится после первоначального исследования больного, ограничивающегося обычно расспросом и применением общеклинических методов исследования отдельных органов и систем; этот диагноз служит исходным для построения плана дальнейшего подробного обследования больного;
- окончательный диагноз – устанавливается после всестороннего обследования больного;
- диагноз под вопросом – ставится в трудных случаях.

Диагностические ошибки:

- исходящие от болезни – неизвестность или большая редкость заболевания, исключительная его сложность, отсутствие или бедность симптомов, большое сходство данного заболевания с другим и т. п.;
- исходящие от больного – невозможность собрать анамнез (бессознательное состояние больного, забывчивость, незнание), неправильный или искаженный анамнез в целях симуляции заболевания, невозможность провести объективное исследование (ожирение), наличие другого заболевания и т. д.;
- исходящие от врача – недостаточные знания пропедевтики внутренних болезней, невнимание (спешка, бессистемность обследования), большая внушаемость или излишняя самоуверенность (самовнушение) врача, переоценка данных исследования, неправильное суждение и т. п.;
- исходящие от внешней обстановки и условий исследования: теснота помещения, шум, недостаточное освещение и т. п.

Диагностика (греч. diagnostikos – способный распознавать) – раздел медицинской науки, излагающий методы и ход процесса исследования больного, наблюдения

и рассуждения врача для распознавания болезни и оценки состояния больного с целью назначения адекватного лечения. Формальная логика имеет чрезвычайно большое значение для медицинской диагностики. Правильное мышление врача обладает следующими основными характеристиками: оно должно быть определенным и ясным, последовательным, т. е. лишенным логической противоречивости, правильное врачебное мышление должно быть доказательным, достаточно обоснованным.

Основные правила логически стройного врачебного мышления раскрываются в четырех законах логики:

- закон тождества – характеризует определенность мышления;
- закон непротиворечия;
- закон исключенного третьего – характеризует последовательность мышления;
- закон достаточного обоснования – доказательность мышления;

Таким образом, качество диагноза определяется не только субъективным и объективным исследованием больного, но и умением практических врачей логически мыслить.

Врачебная деонтология

Врачебная деонтология – это наука о взаимоотношениях врача и лиц, вовлеченных в общеклинический процесс:

- врач – больной;
- врач – родственники больного;
- врач – средний и младший медперсонал;
- врач – врач;
- врач – «врачебное» начальство;
- врач – органы правозащиты и правопорядка (прокуратура);
- врач – страховая медицинская компания (медицинские эксперты).

Взаимоотношения врача и больного глубоко своеобразны. Врач всегда должен помнить, что больной человек во многом качественно отличается от здорового. Под влиянием патологии внутренних органов мышление больного претерпевает значительные изменения. При этом меняется отношение к жизни, работе, окружающей среде (родственникам, коллегам по работе и т. п.). Психические сдвиги наблюдаются практически при всех вариантах патологии внутренних органов и проявляются в той или иной степени глубокими переживаниями, волнением и даже страхом за свою судьбу. По образному выражению психиатров – «каждый больной страдает своей болезнью плюс страхом».

Встреча врача и больного – один из важнейших моментов врачебной деонтологии. Взаимодействие врача и больного начинается с момента первого контакта, когда еще не произнесено ни слова. Каждый больной так или иначе присматривается к выражению лица врача, к его жестам, мимике и даже к одежде (врач всегда должен быть опрятен и чист).

От того, как врач выслушивает жалобы больного, собирает анамнез, проводит осмотр – во многом зависит доверие больного к врачу, что, безусловно, играет существенную роль в лечебном процессе.

Если врач равнодушен и нетерпелив, если он проявляет всем своим видом незаинтересованность, то понятно, что не будет веры такому врачу, не будет успеха и в лечении. Трудно переоценить значение того, что и как скажет врач больному по поводу его заболевания. Еще в глубокой древности врачи утверждали: «Три орудия есть у врача – слово, растение и нож». Так вот слово стоит на первом месте, потому что словом можно вылечить, словом можно и убить.

Беседа врача и больного должна быть построена так, чтобы каждое слово, каждое высказывание были устремлены только в одном направлении – в направлении благотворного влияния на больного, и в первую очередь на его психику, на поднятие его настроения. Необходимо укреплять уверенность больного в его выздоровлении (быстром или медленном – по обстоятельствам). Еще раз следует подчеркнуть, что слово врача действует не менее целебно, чем медикаменты.

Однако врач всегда должен понимать, что слово может оказать и отрицательное воздействие на больного человека. В народе говорят: «Слово лечит, но слово и ранит». Слово является не только лечебным фактором, но и острым, порой беспощадным оружием. Словом можно поранить, покалечить психику больного, ухудшить течение заболевания.

Все отрицательные воздействия на больного со стороны врача и персонала носят название *ятрогений*. В большинстве случаев ятрогении возникают не по злому умыслу врача, а по неосторожности или небрежности. Ятрогении могут возникнуть, если врач говорит больному: «У вас неважное сердце», «У вас расширенное сердце», «У вас желудок в форме крючка».

Общаясь с больным, врач не всегда сообщает ему действительное состояние его здоровья. Это касается в первую очередь неизлечимых заболеваний (онкологические процессы, системные заболевания). Еще Гиппократ говорил: «Окружи больного любовью и разумным утешением, но главное – оставь его в неведении того, что ему угрожает». Оставляя больного в неведении, врач обязан довести всю правду до ближайших родственников, разъясняя при этом их должное поведение у постели больного.

Таким образом, в работе врача должен присутствовать самоконтроль. Известный профессор И. А. Кассирский образно говорил, что нужно стараться «не ушибить больного» своим неумелым словом и поведением. Согласно философии древних мыслителей, «Если ты дважды подумаешь и один раз скажешь, то ты скажешь вдвое лучше».

В заключение уместно привести слова А. П. Чехова: «Профессия врача – это подвиг, она требует самоутверждения, чистоты души и чистоты помыслов. Надо быть ясным умственно, чистым нравственно и опрятным физически».

МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНОГО В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ – РАССПРОС, ОБЩИЙ ОСМОТР, ПАЛЬПАЦИЯ, ПЕРКУССИЯ, АУСКУЛЬТАЦИЯ

Расспрос (interrogatio) – важнейший метод исследования больного, который свойствен только практической медицине. Исследование больного посредством расспроса основывается главным образом на воспоминаниях больного и поэтому носит название анамнеза (греч. *anamnesis* – воспоминание), но расспрос включает в себя также анализ и оценку переживаний и ощущений больного, т. е. жалобы.

Расспрос, как и всякое другое исследование, должен быть систематичным. Общая схема расспроса представлена в следующем виде:

1. Паспортная часть.
2. Расспрос о жалобах больного, о его ощущениях и переживаниях.
3. Расспрос о настоящем заболевании, о его начале и последующем течении вплоть до последнего дня, т. е. дня исследования больного, – это анамнез заболевания (*anamnesis morbi*).
4. Расспрос о предшествовавшей жизни больного – анамнез жизни (*anamnesis vitae*).

Каждая отдельная часть расспроса, в свою очередь, производится по специальной схеме. Схема расспроса может меняться в каждом конкретном случае, но она всегда остается схемой, т. е. дает определенное руководящее указание, обеспечивая определенное направление и последовательность хода мысли. Каждый врач может иметь свою собственную схему расспроса, но, что с методической точки зрения особенно важно, у каждого врача схема должна быть одна и та же (постоянная). Она должна стать для него привычной.

1. **Паспортная часть** является преддверием или введением в расспрос больного. Состоит из следующих пунктов, каждый из которых имеет свою смысловую нагрузку:
 - 1.1. Фамилия, имя, отчество.
 - 1.2. Возраст.
 - 1.3. Семейное положение.
 - 1.4. Пол.
 - 1.5. Национальность.
 - 1.6. Образование.
 - 1.7. Место постоянного жительства.
 - 1.8. Место работы.

1.9. Профессия (должность).

1.10. Ф. И. О., адрес, телефон родственников.

1.11. Дата поступления в клинику (для экстренных больных часы и минуты).

2. **Жалобы больного.** После получения паспортных данных больному задается общий вопрос «Что вас беспокоит?» или «На что вы жалуетесь?» и представляется возможность свободно высказаться относительно того, что привело его к врачу. При этом прерывать больного можно только вопросами для уточнения или расширения получаемых данных. Возможность больного свободно высказаться имеет очень большое значение: это и выражение внимания врача к больному, и начало доверия больного к врачу, и возникновение нормальных взаимоотношений между ними. Жалобы больного по их характеру можно разделить на три группы:

- группа совершенно определенных, четких жалоб (кашель, одышка, рвота, боль, отеки, повышение температуры) – наблюдается при выраженных изменениях внутренних органов и систем;
- группа неопределенных, неясных жалоб («нездоровится», «побаливает», «чувствую сердце») – встречается при хронических заболеваниях или при разного рода функциональных расстройствах;
- группа жалоб, весьма многочисленных и разнообразных, чрезвычайно детализированных и в то же время очень неопределенных (невротические жалобы).

По содержанию жалобы делятся:

- жалобы на морфологические изменения (изменение формы, положения, вида отдельных частей тела) – отеки, опухоль;
- жалобы на функциональные нарушения (расстройство тех или иных функций организма) – одышка, понос;
- жалобы на ненормальные ощущения (психические переживания) – боль, плохое самочувствие.

Когда больной уже достаточно высказался, врач берет инициативу в свои руки и переводит монолог больного в диалог врача с больным, в дружественную и откровенную беседу, в которой врач стремится возмож-

но подробнее выяснить и охарактеризовать каждую отдельную жалобу. При этом всегда необходимо выяснить, что именно имеет в виду больной под той или иной жалобой, чтобы иметь полную уверенность в том, что и больной, и врач говорят об одном и том же.

3. **Анамнез заболевания (*anamnesis morbi*).** При выяснении анамнеза заболевания необходимо установить, как больной воспринимает свою болезнь, как оценивает ее и как переживает. Врач выясняет:

- 3.1. Начало болезни – когда, где и как она началась, внезапно или постепенно, каковы были ее первые проявления.
- 3.2. Дальнейшее течение болезни – прогрессирующее или с периодами ухудшения (обострения) и улучшения (ремиссии), с указанием сроков этих периодов.
- 3.3. Проведенные до сегодняшнего дня диагностические мероприятия.
- 3.4. Какое лечение проводилось, его эффективность.
- 3.5. Причину заболевания, по мнению больного; при этом больной редко называет истинную причину болезни, но указывает на существенные обстоятельства, предшествовавшие заболеванию.

4. **Анамнез жизни (*anamnesis vitae*).**

- 4.1. Место рождения, бытовые условия детства, перенесенные заболевания детского возраста.
- 4.2. Трудовой анамнез: когда начал работать, характер и условия работы, профессиональная вредность. Последующие изменения работы. Условия труда в настоящее время. Подробно охарактеризовать профессию. Характеристика рабочего помещения (температура, пыль, сквозняки, сырость, характер освещения, контакт с вредными веществами), длительность рабочего дня и перерыва в работе. Использование выходных дней и периодического отпуска. Бывают ли конфликты на работе.
- 4.3. Материально-бытовые условия: жилплощадь, количество проживающих на ней лиц. Характер питания: питается дома или в столовой, характер принимаемой пищи, регулярность и частота приемов, примерное меню.
- 4.4. Семейное положение в данный момент: есть ли дети, сколько, их здоровье (если умирали, то причина смерти). У женщин – начало месячных, когда были последние, сколько беременностей, абортов, выкидышей (причины выкидышей и абортов), сколько родов, были ли мертворожденные, вес детей при рождении.
- 4.5. Перенесенные заболевания (указать какие и в каком возрасте), операции, контузии, ранения, травмы. Для хронических заболеваний – начало, периоды обострений, последнее обострение, лечение.
- 4.6. Вредные привычки: алкоголь, как часто употребляет, сколько; курение, с какого возраста, что

курит, сколько в сутки; употребляет ли наркотики, крепкий чай, кофе; злоупотребление солью, пряностями.

4.7. Наследственность по линии отца и матери. Возраст родителей, их здоровье; если умерли, то в каком возрасте и причина смерти. Здоровье близких родственников (братья, сестры). Венерические заболевания, туберкулез, описторхоз, вирусный гепатит, заболевания обмена веществ, психические заболевания в семье больного.

4.8. Аллергологический анамнез (с указанием конкретных аллергенов и проявлений аллергической реакции).

4.9. Экспертный анамнез (продолжительность временной нетрудоспособности до поступления в клинику и в течение года).

5. **Общий осмотр (*inspectio*).** Общий осмотр как диагностический метод имеет важное значение до настоящего времени. С помощью общего осмотра можно не только составить общее представление о больном, но и поставить правильный диагноз. Необходимо подчеркнуть, что общий осмотр, в отличие от жалоб, анамнеза, является *объективным исследованием* больного.

Правила осмотра и условия:

- освещение – дневное или лампа дневного света, прямое и боковое освещение;
- обнажение полное или частичное, обнажение симметричных участков тела;
- осмотр туловища, грудной клетки лучше проводить в вертикальном положении, живот следует осматривать в вертикальном и горизонтальном положениях.

Вначале проводится оценка общего состояния больного. Оно может быть удовлетворительным, средней степени тяжести, тяжелым и крайне тяжелым. Общее состояние характеризуется состоянием сознания, положением тела и телосложением.

5.1. Оценка состояния сознания. Сознание может быть:

5.1.1. Ясное.

5.1.2. Нарушенное:

- угнетенное (ступор, сопор, кома);
- возбужденное (ирритативные расстройства сознания – бред, галлюцинации).

Критерии оценки сознания:

- способность пациента ориентироваться в собственной личности;
- способность пациента ориентироваться во времени и пространстве;
- способность пациента адекватно и своевременно отвечать на вопросы врача.

Ступор (или состояние оглушения), когда больной плохо ориентируется в окружающей обстановке (наблюдается при некоторых отравлениях и контузиях).

Сопор (или спячка), характеризуется выраженной сонливостью, из которой больной выходит на корот-

кое время при громком окрике или тормошении (наблюдается при некоторых инфекционных заболеваниях, отравлениях, в начальной стадии острой почечной недостаточности).

Кома – характеризуется полной потерей сознания, отсутствием рефлексов и реакции на внешние раздражители (развивается в результате нарушения деятельности коры головного мозга).

5.2. Положение больного: активное, вынужденное, пассивное.

Активное – больной может самостоятельно и свободно менять положение тела: подниматься, садиться, ходить.

Вынужденное – для ослабления или прекращения болезненных явлений больной принимает особое положение (например, при сердечной астме больной садится в кровати для уменьшения одышки).

Пассивное – больной неподвижен и не может самостоятельно изменить положение своего тела.

5.3. Телосложение:

- правильное (пропорциональное);
- неправильное (непропорциональное, с указанием конкретных грубых дефектов).

В понятие «телосложение» (*habitus*) входят конституция, рост и масса тела больного.

Конституция – это совокупность функциональных и морфологических особенностей организма, сложившихся на основе наследственных и приобретенных свойств, определяющая его реакции на воздействие эндо- и экзогенных факторов. В нашей стране принята классификация конституции Черноруцкого, согласно которой выделяют три типа: астенический, гиперстенический и нормостенический.

Астенический тип характеризуется значительным преобладанием продольных размеров тела над поперечными, конечностей над туловищем, грудной клетки над животом. Сердце и внутренние паренхиматозные органы малых размеров, легкие удлинены, кишечник короткий, брыжейка длинная, диафрагма расположена низко. АД часто снижено, уменьшена секреция и перистальтика желудка, снижена всасывательная способность кишечника. Характерно снижение гемоглобина, эритроцитов крови, сахара, холестерина, мочевой кислоты. Отмечается гипофункция надпочечников и половых желез, гипофункция щитовидной железы и гипофиза.

Гиперстенический тип характеризуется относительным преобладанием поперечных размеров тела. Туловище относительно длинное, конечности короткие. Живот значительных размеров, диафрагма стоит высоко. Все внутренние органы, за исключением легких, относительно больших размеров, чем у астеников. Кишечник более длинный, толстостенный и емкий. Лицам гиперстенической конституции свойственно повышенное АД, большее содержание гемоглобина, эритроцитов и холестерина. Отмечается склонность к повышенной секреции желудочного сока и к гипермоторике. Часто

наблюдается гипофункция щитовидной железы и некоторое усиление функции половых желез и надпочечников.

Нормостенический тип характеризуется пропорциональностью телосложения и занимает промежуточное положение. Обращают внимание на осанку больного. Прямая осанка, бодрая и уверенная походка, свободные, непринужденные движения указывают на хорошее состояние организма. Утиная походка наблюдается при врожденных вывихах бедра.

5.4. Осмотр головы. Гидроцефалия, микроцефалия. Квадратная голова при врожденном сифилисе. Непроизвольное покачивание – аортальный порок сердца (недостаточность аортального клапана).

5.5. Осмотр лица. Одутловатое лицо – при почечной патологии, при частых приступах кашля, при сдавлении сосудов средостения. «Лицо Корвизара» характерно для сердечной недостаточности – отечное, желтовато-бледное с синюшным оттенком. *Facies mitralis* – на фоне бледной кожи резко очерченный митральный румянец щек с несколько цианотичным оттенком, цианоз губ и кончика носа. Лихорадочное лицо (*facies febrilis*) – гиперемия, блестящие глаза, возбужденное выражение. При эндокринных заболеваниях: акромегалическое лицо, микседематозное лицо, лицо больного с гиперфункцией щитовидной железы, синдром Иценко-Кушинга. «Львиное лицо» – проказа. «Лицо Гиппократата» – запавшие глаза, заостренный нос, кожа бледная с цианотичным оттенком, иногда с каплями пота – при перитонитах. Асимметрия лица – последствия кровоизлияния в мозг либо неврит лицевого нерва.

5.6. Осмотр глаз и век. Отечность – при нефритах и длительном кашле. Наличие ксантом – при нарушении холестеринового обмена. Узкая глазная щель – при микседеме. Пучеглазие – при диффузном токсическом зобе. Определяют состояние зрачков. Узкий – при уремии, опухолях мозга, при отравлении препаратами опия. Расширение зрачков – при коматозных состояниях, при отравлении атропином.

5.7. Осмотр носа. Увеличен – при акромегалии, провалившийся – при гуммозной форме сифилиса.

5.8. Осмотр ротовой полости.

5.9. Язык. Увеличен – при микседеме. Обложен – при заболеваниях желудка, почечной недостаточности. Атрофия сосочков – «лакированный язык» – при заболеваниях печени, анемиях.

5.10. Осмотр шеи. Увеличение щитовидной железы, пульсация сонных артерий, пульсация яремных вен. Можно выявить пакеты лимфоузлов или наличие рубцов.

5.11. Осмотр кожи. Цвет (бледный, бледно-розовый, умеренно смуглый, смуглый, темный, красный, бледный, желтушный, цианотичный, землис-

тый, бронзовый). Гиперпигментация (депигментация). Тургор (повышен, понижен, не изменен). Влажность кожи (умеренной влажности, повышенной влажности, сухая, сухая шелушащаяся). Сыпи, геморрагические явления, рубцы (их локализация, характер). Наружные опухоли (атеромы, ангиомы и др.). Сосудистые звездочки. Дериваты кожи – ногти, волосы.

5.12. Слизистые оболочки глаз, губ, полости рта (цвет, влажность, высыпания, кровоизлияния, изъязвления).

5.13. Подкожная клетчатка. Развитие подкожной клетчатки (слабое, умеренное, чрезмерное), толщина складки на уровне пупка в сантиметрах. Места наибольшего отложения подкожно-жирового слоя. Общее ожирение. Кахексия.

5.14. Отеки, их характер, локализация (конечности, лицо, веки, живот, поясница, общие отеки; температура и цвет кожи над отеками).

5.15. Пастозность.

5.16. Лимфатические узлы. Локализация (затылочные, околоушные, шейные, подчелюстные, подбородачные, надключичные, подключичные, подмышечные, локтевые, паховые, бедренные, подколенные). Их характеристика (форма – овальная, округлая, неправильная, размеры в сантиметрах), поверхность (гладкая, бугристая), консистенция (твердая, мягкая, тугоэластичная). Спаянность с кожей, окружающей клетчаткой и между собой. Их подвижность, болезненность, состояние кожи над ними.

5.17. Мышцы. Степень развития, атрофия и гипертрофия (общая и местная), очаговые уплотнения в мышцах. Тонус и сила мышц.

5.18. Кости. Деформация. Акромегалия. «Барабанные палочки» – акропахи. Болезненность при поколачивании, особенно черепа, грудины, ребер, трубчатых костей, позвоночника. Утолщения и неровности надкостницы.

5.19. Суставы. Осмотр: конфигурация, припухлость, гиперемия. Ощупывание: местная температура, болезненность. Шумы при движении (хрустящие, скрипящие, щелкающие). Объем активных и пассивных движений в суставах (ограниченная подвижность, ригидность, контрактура, избыточные движения).

Пальпация (palpatio – ощупывание) – широко применяемый во врачебной практике метод исследования больного, известный с древних времен, но получивший широкое распространение с середины XIX столетия.

В основе пальпации лежат осязательные ощущения, получаемые при соприкосновении руки врача с той или иной областью тела или подлежащим внутренним органом. Ощупывание, как и всякий другой метод, имеет свои правила и приемы, которые должны быть изуче-

ны врачом и овладение которыми гарантирует получение ценной диагностической информации.

Пальпация используется при обследовании всех больных в клинике внутренних болезней. Например, при заболеваниях лимфатических узлов это незаменимый метод. Пальпаторные данные здесь во многом определяют диагноз, во всяком случае начальную стадию диагностического поиска, что является одним из чрезвычайно важных моментов диагностической работы. Пальпация дает ценную информацию у больных с заболеваниями сосудов и сердца – характер пульса, состояние верхушечного толчка, наличие отеков. Велико значение этого метода при заболеваниях печени, желчных путей, кишечника, желудка, мочевого пузыря, костей.

Следует помнить, что положение больного и врача должно быть удобным для проведения процедуры; руки врача должны быть теплыми, чтобы не вызвать неприятных ощущений у пациента. Пальпацию всегда следует проводить мягко, тактично, особенно когда ее проводят впервые у данного больного. Нередко грубая, резкая пальпация вызывает у больного сильные болевые ощущения. Во избежание этого явления врач, пальпируя, должен одновременно следить за реакцией больного, за выражением его лица, мимикой.

Выделяют следующие варианты пальпации:

1. По глубине различают пальпации:
 - 1.1. Поверхностную.
 - 1.2. Глубокую.
2. По использованию рук различают:
 - 2.1. Мономануальную (пальпацию одной рукой).
 - 2.2. Бимануальную (пальпацию обеими руками):
 - 2.2.1. Монолатеральную (пальпацию обеими руками одного отдела).
 - 2.2.2. Билатеральную (пальпацию обеими руками одновременно разных отделов).
3. По пальпаторным движениям различают:
 - 3.1. Волнообразную (врач как бы прощупывает подлежащие органы и ткани с помощью волнообразных движений ладонью).
 - 3.2. Толчкообразную (для определения ballotирования плотных тел в брюшной полости при скоплении в них жидкости, ballotирования надколенника при выпоте в коленный сустав и т. д.).
 - 3.3. Скользящую (пальпация по Образцову и Стражеско для исследования органов в глубине брюшной полости).

Перкуссия (percussio – выстукивание) – это объективный метод исследования, основанный на выстукивании поверхности тела с одновременной оценкой получаемых звуковых явлений. Перкуссия позволяет определить топографию внутренних органов, а также распознать их заболевания при помощи особого выстукивания.

Метод перкуссии основан на том, что при постукивании по телу человека возникают колебательные движения органов и тканей, расположенных непосред-

ственно под местом удара. Характер этих колебаний (их амплитуда, частота, продолжительность) определяется строением подлежащих органов, состоянием и свойствами тканей, органов, полостных образований под местом перкуссии, силой перкуторного удара и т. д.

В зависимости от воздухоносности, глубины залегания, топографических соотношений и ряда других условий каждый орган дает различные звуковые явления, что и определяет возможность при перкуссии получить представление о положении, форме, границах многих внутренних органов, а также о возникновении в них или в окружности с ними патологических изменений.

Возникающие при перкуссии колебательные движения передаются подлежащим органам и тканям на глубину 6-8 см (на этой глубине и может быть определена топография органа или патологический процесс), а также окружающему воздуху и воспринимаются ухом как звук.

В диагностике нормального расположения органов или патологического процесса большое значение принадлежит характеристике получаемых перкуторных звуков. В целом следует выделять три основных вида перкуторного звука:

- громкий, ясный – интенсивный, отчетливый, хорошо различимый звук, который слышится над тканями, содержащими значительное количество воздуха (например, над легкими, в связи с чем этот звук носит еще название легочного);
- тимпанический – громкий и продолжительный звук, возникающий над органами или образованиями, содержащими газ или воздух. Он напоминает звук, возникающий при ударе в барабан, откуда и произошло название (греческое слово «тимпанон» – барабан). Тимпанический звук встречается в норме над кишечником, желудком и трахеей;
- близок к тимпаническому и так называемый коробочный звук, который наблюдается при очень высокой степени пневматизации ткани, например, над эмфизематозным легким, над большой полостью в легких и т. д.;
- тупой – глухой, слабый, быстро угасающий звук, возникающий в норме над безвоздушными органами. Классическим образцом тупого звука является звук, возникающий при перкуссии бедра, поэтому он получил еще название бедренного. В ряде случаев приходится сталкиваться со звуком, занимающим промежуточное положение между ясным и тупым, и тогда говорят о притупленном перкуторном звуке, или об «укорочении» звука.

Проведение перкуссии требует соблюдения ряда правил. Существуют общие правила перкуссии, основными из которых являются:

1. Палец-плессиметр (средний палец левой кисти) должен плотно соприкасаться с перкутируемым участком, а остальные пальцы отдалены от него.
2. Перкутирующий палец (средний палец правой кисти) должен быть согнут под прямым углом.

3. Перкуторный удар должен наноситься не всей рукой, а только путем сгибания и разгибания кисти, т. е. только за счет движения в одном лучезапястном суставе.

4. Удары следует наносить коротко и отрывисто.

Обычно различают два основных вида перкуссии – *сравнительную* и *топографическую*. Сравнительная перкуссия преследует цели ориентировочного выявления патологических процессов в легких, плевральных полостях или брюшной полости. Для проведения сравнительной перкуссии перкутируют попеременно на симметричных местах грудной клетки или передней брюшной стенки. Топографическая перкуссия имеет своей задачей определить границы, размеры и конфигурацию органов или патологического очага.

При перкуссии грудной клетки или брюшной полости на предмет выявления патологического очага всегда следует начинать со сравнительной перкуссии, а затем уже переходить к топографической.

Кроме общих правил перкуссии существуют правила сравнительной и топографической перкуссии, соблюдение которых облегчает получение правильной и более полной информации.

При сравнительной перкуссии следует придерживаться следующих правил:

1. Перкутировать строго на симметричных местах.
2. Следует стараться наносить удары одинаковой силы на той и другой стороне.

К основным правилам топографической перкуссии относятся следующие:

1. Палец-плессиметр всегда следует располагать на перкутируемой поверхности параллельно границе ожидаемой тупости.
2. Сила удара тихая.
3. Перкутировать нужно в направлении от ясного перкуторного звука к тупому.
4. Перемещаем палец-плессиметр на ширину 1 пальца.
5. Границу органа отмечаем по наружному краю пальца-плессиметра со стороны звука, от которого перкутируем.

Аускультация (auscultatio – выслушивание) – метод общеклинического исследования больного, имеющий своей целью выявить и изучить звуковые явления, возникающие в ряде органов и сосудах как отражение протекающих в организме жизненных процессов.

Методом аускультации исследуются звуковые явления как существующие в организме в норме, так и возникающие в нем при патологических процессах.

Существуют два метода аускультации – непосредственный и посредственный.

Непосредственная аускультация – это выслушивание участка тела у здорового или больного человека путем прикладывания уха. Метод имеет ряд положительных сторон: не искажает выслушиваемые звуки, дает возможность услышать слабые звуковые явления; способствует быстрому формированию представления о звуковых феноменах с больного участка выслушиваемого органа.

Врачи пользовались методом непосредственной аускультации еще в глубокой древности, о чем свидетельствует упоминание «отцом медицины» Гиппократом в своих трудах шума трения плевры, влажных хрипов и описание им феномена, известного как *succussio Hippocratis*. Тем не менее этот метод имеет ряд отрицательных сторон: негигиеничность, во многих случаях неэтичность, ограничение возможной площади аускультации, большие неудобства для врача, особенно при обследовании тяжелобольного. Поэтому этот способ в настоящее время оставлен и применим лишь в исключительных случаях – когда у врача нет под рукой инструмента для посредственной аускультации.

Посредственная аускультация – это выслушивание при помощи особого инструмента – стетоскопа или фонендоскопа.

Рождение этого метода и всемирное признание аускультации связано с именем французского врача Рене Лаэннека.

Рене Лаэннек (1781-1826) – выдающийся французский врач и анатом. С ранних лет занимался медициной, после получения диплома врача совершенствовался под руководством всемирно известных французских врачей – Корвизара (терапевта, личного врача Наполеона Бонапарта) и Биша (анатома, физиолога и врача).

Лаэннек открыл свой метод в 1816 г. После этого он в течение 3 лет упорно работал в больницах, собирал факты и наблюдения и в 1819 г. выпустил книгу под названием «О посредственной аускультации или распознавании болезней легких и сердца, основанном главным образом на этом новом способе исследования». В этом сочинении Лаэннек представил исчерпывающее описание условий применения и способа выполнения посредственной аускультации, классификацию дыхательных шумов и хрипов с объяснением причин их происхождения и т. д., т. е. описал почти все главнейшие данные по аускультации, которыми мы пользуемся и в настоящее время.

Метод посредственной аускультации получил быстрое признание в России. Внедрению метода в практику особо способствовала работа профессора Г. И. Сокольского «Об исследовании болезней слухом и стетоскопом» (1835). Выдающиеся русские врачи-терапевты Г. А. Захарьин, С. П. Боткин и другие придавали большое значение аускультации как важному методу диагностики.

За прошедшие после работ Лаэннека почти два века метод посредственной аускультации получил значительное развитие. В этом процессе определенная заслуга принадлежит совершенствованию инструмента исследования.

Большим шагом вперед в развитии метода аускультации было изобретение гибких инструментов, особенно бинауриальных фонендоскопов, которые и применяются в настоящее время повсеместно.

Посредственная аускультация имеет следующие преимущества перед непосредственной:

- возможность выслушивания любого участка тела;
- гигиеничность;
- этичность;
- возможность проведения аускультации в наиболее выгодном (необходимом) и удобном для больного и врача положении. В связи с этим в настоящее время чаще применяется метод посредственной аускультации.

Основными инструментами для посредственной аускультации являются стетоскоп и фонендоскоп. Стетоскоп – это цилиндрическая трубка с раструбом на одном конце и более или менее плоским блюдцеобразным расширением на другом. Фонендоскоп – это два металлических изогнутых стержня, вставляемых в оба уха, с одетыми на них мягкими, хорошо проводящими звук резиновыми трубочками и металлической головкой на конце.

Стетоскоп в настоящее время скорее исторический, музейный, чем практический инструмент. Он отслужил свою службу, и на смену ему пришел фонендоскоп, который имеет значительное преимущество перед бинауриальным выслушиванием, что в значительной мере исключает внешние шумы и улучшает слышимость, создает удобства для врача и больного, возможность выслушивания любого участка и др.

При аускультации необходимо соблюдать ряд общих правил:

1. Необходимо выслушивать больного стоя; при невозможности этого выслушивать больного в любом, удобном для него положении.
2. Головка фонендоскопа должна плотно прилегать к выслушиваемой поверхности. Несоблюдение этого правила ведет к ослаблению или полному исчезновению выслушиваемых звуковых явлений и присоединению посторонних шумов.
3. При наличии волос на теле их следует смочить перед аускультацией. В противном случае трение волос о мембрану фонендоскопа имитирует крепитацию, что ведет к ошибкам и затруднениям выслушивания.
4. Выслушивать нужно только обнаженное тело, поэтому в помещении должна быть соответствующая температура.
5. Во время проведения аускультации окружающие должны соблюдать тишину.

История болезни — это важнейший медицинский и юридический документ, составляемый на каждого больного, находящегося на обследовании или лечении в больнице, а в более краткой форме — и на больного, обращающегося на прием к врачу в поликлинике.

3252329
Значение истории болезни для клинической медицины трудно переоценить. Ее прямое назначение — фиксировать все данные о развитии болезни и ее факторах риска, о клинических проявлениях болезни и ее течении, а также о лечении и реабилитационных мероприятиях. Кроме того, история болезни является важным юридическим и финансовым документом — к ней прибегают в случаях каких-либо конфликтных ситуаций между врачом и больным или его родственниками, для дачи ретроспективных заключений в судебно-медицинской практике. По истории болезни определяют правильность использования многих лекарственных препаратов, в том числе наркотических, и т. д.

В истории отечественной медицины период внедрения обязательного ведения историй болезни в госпиталях М. Я. Мудровым считается важной вехой развития клинической медицины. О том, как высоко ценил историю болезни сам М. Я. Мудров, говорит его высказывание: «Я имею истории болезни всех моих больных. Все написаны моею рукою, написаны не дома, но при самих постелях больных. Сие сокровище для меня дороже моей библиотеки. Печатные книги везде найти можно, а истории болезней нигде».

Написание хорошей истории болезни далеко не простое дело. Умению писать историю болезни нужно учиться не в меньшей степени, чем, например, петь. Любой, даже талантливый певец не может хорошо петь, если его не обучить этому искусству. Музыкант проводит бесконечные часы за своим инструментом, чтобы научиться хорошо играть. Врач должен много и терпеливо учиться написанию истории болезни.

Хорошая история болезни отражает клиническое мышление врача в ходе постановки диагноза и лечения больного. По написанной врачом истории болезни можно дать оценку его квалификации.

История болезни состоит из ряда разделов. В этом ряду первым стоит раздел расспроса, который включает в себя жалобы и анамнез (паспортная часть является формальным разделом, который выносится на лицевую сторону истории болезни).

Расспрос

Обычно первым вопросом врача, с которым он обращается к больному, является вопрос «На что Вы жалуетесь?», после чего больному нужно дать высказаться, выслушать его внимательно.

Жалобы. Если ограничиться рассказом больного, жалобы во многих случаях окажутся неполными и неточными. Не зная значения того или иного симптома, не имея возможности оценить, что важно для диагноза, а что нет, больной может выпячивать факты второстепенные, лишь слегка затрагивая основные или даже не касаясь их. Кроме того, изложение жалоб самим больным всегда будет хаотичным, непоследовательным, что мешает выполнению важного правила записи жалоб — *вначале писать основные, наиболее важные, а затем уже — второстепенные*, а иные не писать и вовсе, если они не имеют практического значения. В связи с этим врач с самого начала опроса должен умело руководить изложением жалоб больными — задавать наводящие вопросы, более детально спрашивать о наиболее важных симптомах. Здесь следует, однако, знать меру — нельзя быть слишком настойчивым, пытаться выявить нужный симптом. Больные очень легко могут поддаваться внушению и поддакивать слишком настойчивым врачам.

Может возникнуть вопрос: а как же врач с самого начала может знать, о чем нужно больного расспрашивать, что в жалобах больного ценное, а что нет? Ведь врач сам еще не знает, каким заболеванием страдает больной, если он встречается с ним впервые.

В этой ситуации врач поступает следующим образом: после вопроса «На что Вы жалуетесь?» он дает возможность больному высказаться и *на основе высказанных больным жалоб строит первую диагностическую гипотезу* — предположительно решает, какое заболевание может быть у данного больного. Теперь в руках врача есть какая-то диагностическая нить, придержи-

ваясь которой он может прийти к точному диагнозу. Он уже в состоянии вести направленный опрос, уточнять жалобы. Последующий опрос может показать, что первоначальная диагностическая гипотеза была неверной, и тогда появится новая, и опрос нужно будет вести в другом направлении и т. д.

Таким образом, раздел жалоб является первым и очень важным звеном в сложном процессе постановки диагноза.

Сложившаяся первая диагностическая гипотеза (или несколько гипотез) проверяется в ходе заполнения дальнейших разделов истории болезни.

Раздел жалоб завершается записью их в историю болезни по правилам, о которых говорилось выше. Для точности и аккуратности изложения необходимо вначале записать все данные на черновик, а затем перенести записи в историю болезни.

История развития настоящего заболевания (*anamnesis morbi*) является вторым разделом истории болезни.

История заболевания должна выясняться с учетом уже появившейся (на основании жалоб) диагностической гипотезы. Опрос должен вестись таким образом, чтобы он отразил динамику развития заболевания: когда больной заболел, и что послужило причиной его болезни; каковы были первые симптомы болезни; находился ли на лечении; если находился, то какой выставлялся диагноз и чем лечили; какие медикаменты или процедуры оказали наилучший эффект, наблюдалась ли непереносимость лекарств и каких (об этом больных следует расспрашивать особенно тщательно!); результаты лечения – прошли ли все симптомы или оставались какие-то из них; получал ли профилактическое лечение после выписки, находится ли на диспансерном учете. Если опрос больного ведется в больнице, то выясняется, что привело его в больницу – неэффективность амбулаторного лечения, резкое обострение болезни, необходимость уточнения диагноза или что-либо другое. Если наблюдались обострения болезни, то описать и их, уточнить, прогрессирует ли заболевание по мере обострений или нет, имеется ли тенденция к ухудшению состояния с течением времени или имеется тенденция к улучшению – таков примерный круг вопросов, который нужно осветить в данном разделе.

Здесь же следует осветить и *страховой (экспертный) анамнез* – находится ли больной на больничном листе, и если да, то сколько дней или месяцев за последний год. Следует помнить, что лечебно-профилактическое учреждение имеет право выдавать больничный лист на срок не более четырех месяцев в году.

История жизни больного (*anamnesis vitae*). Основная цель анамнеза жизни заключается в попытке ответить на вопрос: «Не могли ли условия жизни способствовать или вести к данному заболеванию?»

Как же должен быть собран анамнез жизни? В анамнезе должны быть собраны все факты жизни,

оказавшие влияние на развитие болезни, и отражена диагностическая гипотеза, возникшая у врача ранее, на основе жалоб и опроса по истории данного заболевания. Отсюда следует, что каждый анамнез жизни должен быть индивидуализирован, что при каждом отдельном заболевании нужно расспрашивать о различных факторах. В одном случае у больного имеется наследственное заболевание, и тогда нужен детальный семейно-генетический анамнез; в другом – хронический бронхит, на развитие которого могли повлиять профессиональные факторы, и тогда следует подробно расспросить о профессии.

За последние несколько десятков лет получило развитие учение о факторах риска. *Факторы риска* – это бытовые, профессиональные, наследственные, социальные и другие аспекты жизни больного, которые сами по себе не являются непосредственной причиной болезни, но при избыточном или длительном их действии могут стать одним из этиологических факторов болезни. Именно выяснению этих факторов риска и должен быть посвящен в основном анамнез жизни больного.

Если подходить к анамнезу жизни больного с такой точки зрения, то он всегда будет индивидуализированным. Сказанное можно проиллюстрировать следующими примерами. Представим себе, что у больного предполагается хроническая ишемическая болезнь сердца (коронарный атеросклероз). Какие же будут факторы риска в таком случае? Это диета с высоким содержанием холестерина, табакокурение, чрезмерное употребление алкоголя, низкая физическая активность, ожирение и другие, а также наследственные факторы – больны ли таким же заболеванием родители или родственники. Иными будут факторы, способствующие развитию у больного железодефицитной анемии. Это могут быть длительные, незначительные кровопотери (обильные менструации у женщин, желудочно-кишечные кровотечения при язвенной болезни и геморрое, донорство), повышение потребности в железе (беременность и лактация, усиленный рост у детей), а также уменьшение поступления железа с пищей (малое содержание в диете мясных продуктов, посты, вегетарианство).

Таким образом, при каждом отдельном заболевании анамнез жизни должен быть направлен на выяснение специфических факторов риска. Следовательно, расспрос больных может быть грамотно проведен лишь при детальном знании врачом факторов этиологии и патогенеза болезни, факторов риска, могущих вести к проявлению болезни.

Из сказанного можно сделать вывод о том, что для грамотного сбора жалоб, анамнеза заболевания и жизни врач должен детально знать то заболевание, которое имеется у больного. Предполагается, что наличие таких знаний у врача является аксиомой. К сожалению, это далеко не так. Круг заболеваний, которые должен знать врач, особенно врач-терапевт, все время расширяется. Однако некоторые заболевания встречаются на

практике редко и знания по ним быстро теряются. Более того, идет постоянное и бурное обновление информации по всем разделам заболеваний – по этиологии, патогенезу, клиническим проявлениям, развивается и совершенствуется учение о факторах риска и т. д., и т. п. В связи с этим порой может случиться так, что у врача нет полных знаний о данной болезни в день опроса больного, поэтому существует правило: вечером того же дня следует просмотреть литературу о предполагаемой болезни, а на следующее утро уточнить ряд деталей анамнеза и вписать в историю болезни в виде раздела «Дополнение к анамнезу» или прямо в соответствующие разделы истории болезни, для чего должно быть оставлено немного места.

Таковы общие правила выяснения истории жизни больного, которые могут сделать этот раздел информативным и полезным. Зачастую у студентов и молодых врачей данный раздел бывает заполнен формально. Так, сюда вписываются данные о том, каким по счету родился больной, когда начал ходить в школу, как учился и т. д. Далее обычно пишут трафаретную фразу о том, что материально-бытовые условия удовлетворительные, не пьет, не курит или же «курит, алкоголь употребляет» (без уточнения, сколько сигарет курит, какое количество алкоголя употребляет). Как правило, можно найти также фразу о том, что «туберкулез и вензаболевания у себя и родственников отрицает». Такой анамнез жизни больного формален и малоценен. Он практически не дает информации, помогающей понять, почему заболел этот пациент.

Объективное исследование больного (*status praesens*) – это следующий раздел истории болезни. В него вносят всю ту информацию, которую получают при осмотре, пальпации, перкуссии и аускультации, а также данные по измерению артериального давления, о массе и температуре тела, а при необходимости – результаты ряда других измерений (объем суставов, живота и др.).

Прежде всего вписывают данные общего осмотра больного, а именно: сознание (ясное, ступор, сопор или кома), положение больного в постели (активное, вынужденное или пассивное), телосложение, кожа, слизистые оболочки, состояние лимфатических узлов, наличие периферических отеков и состояние опорно-двигательного аппарата (мышцы, кости, суставы).

Затем переходят к подробному изучению различных органов и систем больного и вносят полученные данные в историю болезни в виде четко выделенных разделов в соответствии с функциональными системами или органами человека:

1. Система дыхания (органы дыхания).
2. Сердечно-сосудистая система (органы кровообращения).
3. Пищеварительная система (органы пищеварения).
4. Мочеполовая система (органы мочевого выделения и половые органы).
5. Эндокринная система (эндокринные органы).

Каждый раздел должен начинаться с подчеркнутого, выделенного заголовка раздела, ниже которого записывают данные, полученные при исследовании этих систем или органов. Системы исследуются при помощи общеврачебных методов – осмотра, пальпации, перкуссии, аускультации с использованием элементарной аппаратуры – фонендоскопа, аппарата для измерения артериального давления, измерительной ленты и т. д. При этом с самого начала врачебной деятельности следует придерживаться правила: обследование больного должно быть полным и тщательным, а запись – краткой.

Однако это не означает, что можно сделать такие записи, как «Система дыхания отклонения от нормы не представляет» или «Пищеварительная система без патологии». При правильном заполнении истории болезни вместо первой фразы должна быть запись: «Форма грудной клетки нормостеническая, обе половины симметричные, одновременно участвуют в акте дыхания, тип дыхания брюшной, ритм правильный, частота дыхательных движений 16 в мин, экскурсия грудной клетки 4 см. Грудная клетка при пальпации безболезненная, эластичная. Голосовое дрожание одинаково и слабо проводится на симметричные участки. При сравнительной перкуссии ясный легочный звук в симметричных точках. При топографической перкуссии верхние и нижние границы легких в пределах нормы. Экскурсия нижнего края правого и левого легких по задне-подмышечной линии 6 см. При аускультации дыхание везикулярное, побочных дыхательных шумов нет. При бронхофонии выслушиваются плохо различимые звуки одинаковой интенсивности на симметричных участках». Эта классическая подробная запись наиболее полно характеризует систему дыхания в норме. Однако в ряде случаев можно ограничиться и такой записью в истории болезни: «Грудная клетка нормостенической формы, в акте дыхания участвует равномерно, подвижность ее не ограничена, дыхание равномерное, 16 в минуту. Перкуторно определяется легочный звук, аускультативно – везикулярное дыхание». Если в легких нет патологических изменений, то такая лаконичная запись вполне удовлетворительно характеризует состояние дыхательной системы. То же самое касается и остальных систем.

Необходимо подчеркнуть, что при краткости записей следует стараться дать максимум конкретных данных, показателей (число дыханий, пульса, сердечных сокращений, артериальное давление, характер дыхания, конкретные перкуторные, пальпаторные и аускультативные изменения, данные объемов активных и пассивных движений суставов, степень отеков и т. д., и т. п.).

При наличии патологии последняя описывается детально, подробно и, по возможности, конкретно («Печень выступает из-под правого подреберья на 4 см, при верхней границе на уровне 5-го ребра. Размеры печени по Курлову 15(4)×12×10 см» или: «Пульс аритмичный, через 2 удара на третий ощущается экстрасистола (три-

геминия), число пульсовых ударов 86 в минуту, наполнение его хорошее, напряжение среднее» и т. д.).

Предварительный диагноз и его обоснование является важным разделом истории болезни, который пишется после окончания записи данных объективного исследования.

Предварительный диагноз складывается на основе данных опроса и объективного исследования больного. Необходимо запомнить, что для формулирования и обоснования этого диагноза совершенно необязательно наличие результатов каких-либо лабораторных или других параклинических исследований больного. Вполне достаточными являются сведения, полученные общеврачебными методами обследования больного. Это не означает, что если имеются какие-то готовые результаты обследования больного, они не могут быть использованы. В этом случае они должны быть использованы обязательно, однако если их нет, то ждать нет никакой необходимости. Предварительный диагноз обязательно должен быть выставлен в тот же день, когда поступает больной, сразу по окончании опроса и объективного исследования!

Врач должен вначале четко сформулировать предварительный диагноз в соответствии с существующими классификациями и записать его, выделив и подчеркнув. Затем следует записать обоснования. Обоснование диагноза – это запись в истории болезни краткого хода рассуждений врача о том, на основе чего он пришел к заключению, что у данного больного имеется то или иное заболевание. В обосновании должны быть приведены полученные при опросе и объективном исследовании основные факты, подтверждающие предполагаемое заболевание и предварительный диагноз. Обоснование предварительного диагноза должно быть кратким, но достаточно логичным и полным. Именно здесь особенно приложимо требование писать так, чтобы «словам было тесно, а мыслям – просторно» (впрочем, это положение верно и в отношении записи всей истории болезни).

Предварительный диагноз – это ориентировочный, вероятностный диагноз. Он нуждается в уточнении, детализации.

План обследования – следующий раздел, в котором планируются те дополнительные лабораторные, рентгенологические, функциональные и другие виды исследований, необходимых, с точки зрения врача, для уточнения предварительного диагноза. Это очень важный раздел, требующий от врача знания всех параклинических методов обследования больного при том или ином заболевании. Особенно тщательно следует продумывать план обследования в том случае, если в предварительном диагнозе приходится предполагать не одно, а два или более заболеваний. В подобной ситуации в плане обследования предусматриваются тесты, направленные на дифференциацию этих болезней. Если заболевание сложное, то врач обязан просмотреть литературу и в последующие 1-2 дня

дополнить план обследования. Однако в основных чертах план обследования должен быть в обязательном порядке намечен и записан в истории болезни в день первичного осмотра больного.

План лечения – следующий раздел, включающий в себя ориентировочные лечебные мероприятия, которые врач собирается провести больному за период его пребывания в больнице. План лечения должен отражать индивидуальный подход к больному. В этом врачу поможет анализ жалоб и анамнестических данных. Из этих данных складывается общее представление о больном, о его соматических и психических особенностях, условиях быта и труда, способствующих формированию болезни, об эффективности или неэффективности тех или иных лекарств, об их переносимости или непереносимости, аллергических проявлениях и т. д. Из всех этих фактов и должен исходить врач, стараясь индивидуализировать план лечения каждого больного. Они позволяют врачу наметить режим больного, диету, медикаментозное и физиотерапевтическое лечение, профилактические рекомендации.

Важно помнить, что план лечения – это не прямые назначения, которые сестра должна тут же начать выполнять. План лечения – это стратегический раздел, наметки в общем их виде.

Тактический план лечения – лекарства и процедуры для непосредственного лечения – врач должен записать ниже в виде конкретных назначений. При этом врач должен соблюдать правило: если больной поступил не с острым заболеванием или не с резким обострением хронического заболевания, т. е. если состояние не требует срочных мер (хроническое и неясное заболевание), то в первые 2-3 дня такому больному не следует делать медикаментозных назначений. Они могут помешать дальнейшему обследованию, смазать картину болезни и сделать невозможными точную диагностику и дифференциальную диагностику. В первые дни необходимо заняться эффективным обследованием больного, а затем уже, по установлении клинического диагноза, начинать активное лечение. Нередко на требование соблюдения такого правила молодые врачи задают недоуменный вопрос: «Как же больного оставить без лечения?» Такие вопросы являются признаком непонимания врачом смысла слова «лечение». Лечение не заключается только в назначении больному возможно большего числа лекарств. Врача, думающего, что лечение равноценно назначению лекарств, ждут большие разочарования. Лечение – это уже то, что больной находится в стационаре, под наблюдением врача, изолирован от трудных ситуационных бытовых или производственных условий, соблюдает необходимый режим и диету. Следует подчеркнуть, что такое промедление в лечении возможно лишь у больных, поступивших в плановом порядке и не требующих срочных или неотложных мероприятий. Если же поступает больной, требующий по своему состоянию здоровья оказания быс-

трой помощи, то план лечения должен складываться из назначений, которые необходимо выполнить неотложно. Для таких случаев также существуют свои правила ведения истории болезни: врач должен не только записать назначения в историю, но и проконтролировать их выполнение и сделать запись о выполнении назначений с указанием времени (час, минуты) выполнения. Это важно еще и с той точки зрения, что история болезни является и судебно-медицинским документом. ✎

Планом лечения и записью конкретных назначений заканчивается оформление истории болезни в день первичного осмотра больного. После этого врач должен дать указания палатной медицинской сестре о том, как выполнить план обследования и лечения. В последующем врач осматривает больного ежедневно, во время утренних обходов. В зависимости от тяжести состояния осмотр в большей или меньшей степени повторяет тот, что был сделан в день первичного осмотра.

Дневники наблюдений – это записи данных, полученных при ежедневном наблюдении (курации) пациента. Они ведутся по ряду правил. Поскольку врач обычно курирует много больных (от 10 до 25 или больше), то во время обхода он должен сделать в тетради (блокноте) краткие пометки по каждому больному (вспомним, М. Я. Мудров говорил, что истории болезни написаны им «... при самих постелях больных»). Следует взять себе за правило ежедневную запись у постели больного числа пульса и дыхательных движений, а при необходимости – цифр артериального давления, температуры; у ряда больных – массы тела, диуреза, объема живота т. д. После окончания утреннего обхода все данные из тетради (блокнота) переносятся в историю болезни.

Запись дневников имеет свои особенности: они пишутся кратко, лаконично, но так, чтобы отразить динамику болезни. Следует отметить, как изменились те или иные симптомы, их убыль или нарастание, появление новых, сделать оценку общего состояния. Должно уделяться внимание переносимости лекарств, их эффективности. Если возникает необходимость отмены или назначения новых лекарств, это должно найти обязательное обоснование в дневнике. Результаты различных проб – Манту и других – также обязательно заносят в дневники и выделяют их подчеркиванием или взятием в рамочку. Врач должен ежедневно вносить в дневник данные о физиологических отправлениях больного. В дневник врач обязан вписать назначения. Назначения необходимо вписывать четко, ясно, так, чтобы исключить разночтение. Недопустимо назначение официально не утвержденных, но употребляемых в обиходе авторских микстур, порошков, мазей и т. д.

Общепринята такая форма написания дневника, когда на левом крае листа в столбик записывают дату, затем число пульсовых ударов и дыхания, а при необходимости и цифры артериального давления. Справа

от этих данных ведут дневник наблюдений, оставляя часть правого поля листа, где в последующем будут вписаны назначения, свободным. Порядок записи назначений следующий: первым записывается номер диетического стола, затем режим, а затем уже назначения по лечению и обследованию больного. Однако такая форма ведения дневника не является самой лучшей. Предпочтительней записывать по левому краю данные пульса и т. д., на всей оставшейся части листа – дневник, а уже под дневником, на всю страницу – четко, развернуто – назначения.

Врач должен ежедневно расписываться в дневнике, так как история болезни – это и юридический документ.

Клинический диагноз является следующим этапом ведения истории болезни. В течение первых 3-5 дней больной должен быть обследован в соответствии с планом. После получения соответствующих данных наступает время для обсуждения и оценки предварительного диагноза, уточнения и развертывания его, индивидуализации, выявления особенностей течения болезни у данного конкретного больного. Вся эта процедура и носит название постановки клинического диагноза. Этот диагноз является не окончательным, но значительно более достоверным, чем предварительный.

С целью постановки клинического диагноза врач оценивает данные клинических наблюдений за прошедшие дни, результаты дополнительного обследования, консультаций других специалистов, которые должны быть четко записаны и выделены в истории болезни, и, сообразуясь со всеми этими данными, подтверждает и уточняет предварительный диагноз или, если он оказался неверным, отвергает его и выставляет новый – клинический диагноз.

Клинический диагноз должен быть четко сформулирован в соответствии с принятыми классификациями и записан в историю болезни. Ниже записывается его обоснование. Обоснование клинического диагноза также есть запись хода клинического мышления врача, тот анализ клинического наблюдения, данных дополнительных обследований, консультаций специалистов, который и позволил выставить этот диагноз. Обоснование клинического диагноза заканчивается соответствующими назначениями по лечению больного.

После выставления клинического диагноза наступает период активного лечения, результаты которого отражаются в дневниках.

Этапный эпикриз. Если пребывание больного в больнице затягивается более чем на 15-20 дней, то возникает необходимость анализировать и оценивать ход лечения, его успехи и неудачи, достаточность обследования больного и ряд других моментов. Такой анализ носит название этапного эпикриза. Он должен содержать логически изложенный анализ динамики заболевания, оценку затруднений в диагнозе и лечении (если

таковые имелись), пути их преодоления, результаты лечения, достигнутые на день написания эпикриза. В конечном итоге должен быть сделан вывод – эффективно или нет проводимое лечение. Если оно эффективно, то продолжить ли в таком же виде или изменить что-либо; если неэффективно, то что следует предпринять. Здесь же требуется наметить новые дополнительные назначения по обследованию, если они представляются необходимыми. Составление этапного эпикриза также может служить тестом на зрелость врача, показателем овладения им основами клинического мышления.

После проведения этапного эпикриза вновь наступает период наблюдения и лечения, когда в историю болезни записываются дневники наблюдений и накапливаются результаты проводимого лечения по лабораторным анализам, данным функционально-диагностических тестов и т. д.

Врачу следует знать, что результаты анализов будут достоверными (в подавляющем большинстве случаев) лишь при повторном подтверждении выявленных патологических отклонений. Поэтому при получении анализа с патологическими сдвигами следует спустя один-два дня повторить его. Кроме того, существует положение, по которому общие анализы мочи и крови следует повторять не реже одного раза в 10 дней, даже если в них нет отклонений от нормы.

Все получаемые из лабораторий и других кабинетов данные дополнительного обследования должны в хронологическом порядке подклеиваться в историю болезни. Для облегчения просмотра анализы следует рассортировать (все анализы мочи подклеить в один ряд, анализы крови – в другой).

В каждой истории болезни должен быть оформлен температурный лист, где ежедневно отмечается утренняя и вечерняя температура больного, частота пульса и дыхания в виде графических кривых. Кроме того, в температурном листе должны найти отражение основные лечебные мероприятия, масса тела, количество отделяемой больным мокроты, некоторые естественные отправления и т. д.

Заключительный, или выписной, эпикриз пишется после окончания курса лечения. Это раздел истории болезни, где должны быть кратко и логично синтезированы все результаты наблюдения, дано объяснение тому, как и почему был выставлен диагноз, какое было проведено лечение, каковы были особенности в лечении и течении болезни; должны быть описаны конечные результаты всего лечения в динамике и конкретные рекомендации для амбулаторного лечения. Написание заключительного эпикриза – это процесс, требующий от врача большой мыслительной работы.

Окончательный диагноз выставляется при выписке. Он в основном аналогичен клиническому, но кое в чем может от него отличаться – быть более полным, индивидуализированным.

Каждый диагноз в день своего выставления выносится на лицевую сторону истории болезни. Здесь же сразу под диагнозом ставится дата и разборчивая подпись врача.

В конце выписного эпикриза необходимо записать заключение врача о возможном исходе болезни – прогнозе. Эти сведения необходимы для оценки трудоспособности больного после выписки из стационара.

Существенной частью эпикриза должны стать рекомендации по дальнейшей реабилитации, лечению и профилактике болезни. Если речь идет о больном с острой болезнью – необходимы преимущественно рекомендации по реабилитации. При хронических заболеваниях должны быть сделаны записи о дальнейшем амбулаторном лечении, расписаны схемы лечения и профилактики.

Выписной эпикриз необходимо писать в двух экземплярах, один остается в истории болезни, другой выдается на руки больному или непосредственно заносится в амбулаторную карту больного.

На этом оформление истории болезни заканчивается, и затем она хранится в архиве в течение сорока и более лет. При повторном поступлении больного историю болезни берут из архива в клинику (больницу) и используют ряд сведений из нее в целях диагностики и лечения.

Часть II

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Глава 1.	Анатомия бронхолегочного аппарата	24
Глава 2.	Патохимия бронхолегочной системы	28
Глава 3.	Патофизиология внешнего дыхания	32
Глава 4.	Схема и методы исследования при заболеваниях органов дыхания	59
Глава 5.	Основные синдромы при заболеваниях органов дыхания	71
Глава 6.	Пневмонии	75
Глава 7.	Респираторный дистресс-синдром взрослых (токсический, некардиогенный отек легких)	94
Глава 8.	Хронический бронхит	98
Глава 9.	Бронхиальная астма	113
Глава 10.	Клиническая фармакология средств, используемых при синдроме бронхиальной обструкции	122
Глава 11.	Астматический статус	133
Глава 12.	Бронхоэктазии (бронхоэктатическая болезнь)	135
Глава 13.	Плевриты	137
Глава 14.	Абсцесс легкого	139
Глава 15.	Легочное сердце	142
Глава 16.	Иммунокоррекция при бронхиальной астме и хроническом обструктивном бронхите	149
Глава 17.	Иммуотропная терапия неспецифических воспалительных заболеваний легких	150
Глава 18.	Клиническая фармакология противомикробных и противовирусных средств	154

Трахея и главные бронхи

На границе VII шейных позвонков гортань переходит в трахею, *trachea* (рис. 1; см. приложение); у мужчин этот уровень ниже, у женщин – выше. В трахее различают шейную часть, *pars cervicalis* и грудную часть, *pars thoracica*. Трахея занимает положение впереди пищевода и в грудной полости – позади крупных сосудов. Длина трахеи 9-15 см, ширина 1,5-2,7 см.

На уровне IV грудного позвонка трахея делится на главные правый и левый бронхи, *bronchi principales dexter et sinister*. Место разветвления трахеи на два бронха получило название бифуркации трахеи, *bifurcatio tracheae*. С внутренней стороны место деления представляет собой вдающийся в полость трахеи полукруглый выступ – киль трахеи, *carina tracheae*.

Главные бронхи асимметрично расходятся в стороны: правый, более короткий (3 см), но более широкий, отходит от трахеи под тупым углом (над ним залегает непарная вена); левый бронх длиннее (4-5 см), более узкий и отходит от трахеи почти под прямым углом (над ним проходит дуга аорты).

Остовом трахеи и главных бронхов являются дугообразные (более $\frac{2}{3}$ окружности) хрящи трахеи, *cartilagineae tracheales*. Их задние концы соединяются при помощи мягкой перепончатой стенки, прилежащей к пищеводу и образующей заднюю стенку трахеи и главных бронхов, так называемую перепончатую стенку, *paries membranaceus*. Число хрящей трахеи 16-20; правого бронха – 6-8 и левого – 9-12. Хрящи между собой соединяются кольцевыми связками (трахеальными), *ligg. anularia (trachealia)*, которые кзади переходят в перепончатую стенку трахеи и бронхов. В составе перепончатой стенки трахеи и бронхов, кроме того, имеются гладкие мышечные волокна продольного и поперечного направления, образующие мышцу трахеи, *m. trachealis*.

Наружная поверхность трахеи и бронхов покрыта соединительнотканной оболочкой, *tunica adventitia*. Внутренняя поверхность трахеи и бронхов выстлана слизистой оболочкой, *tunica mucosa*, которая при помощи подслизистой основы, *tela submucosa*, довольно рыхло соединяется с хрящами.

Слизистая оболочка трахеи лишена складок, покрыта, как и в гортани, многорядным призматическим реснитчатым эпителием и содержит много слизистых желез трахеи, *glandulae tracheales*; в слизистой оболочке бронхов это бронхиальные железы, *glandulae bronchiales*. Как те, так и другие залегают преимущественно в подслизистой основе в области межхрящевых промежутков и перепончатой стенки трахеи и бронхов, а также в меньшем количестве позади хрящей.

Иннервация: *rr. tracheales* от *n. laryngeus recurrens* (ветвь *n. vagus*) и *truncus sympathicus*, *rr. bronchiales anteriores et posteriores (n. vagus)*.

Кровоснабжение: *rr. tracheales* (из *a. thyroidea inferior*), *rr. bronchiales* (из *aorta thoracica* и *a. thoracica interna*). Венозная кровь оттекает в венозные сплетения, окружающие трахею, и затем в *v. thyroidea inferior*, а по *vv. bronchiales* в *v. azygos* и *v. hemiazygos*. Лимфатические сосуды отводят лимфу в *nodi lymphatici cervicales profundi anterior (pretracheales, paratracheales) et laterales (jugulares)* и в *mediastinales anteriores (tracheobronchiales, paratracheales)*.

Внешнее строение легких

Легкое, *pulmo*, – парный орган, располагается в грудной полости. У детей легкое бледно-розового цвета, впоследствии становится аспидно-синим с полосами и пятнами. Ткань легкого в нормальном состоянии эластичная и на разрезе мелкопористая.

Каждое легкое (правое и левое) имеет форму усеченного конуса: верхушка легкого, *apex pulmonis*, направлена вверх, в область надключичной ямки; основание легкого, *basis pulmonis*, покоится на диафрагме. Правое легкое более широкое, чем левое, но несколько короче. В нижнем отделе переднего края левого легкого имеется сердечная вырезка левого легкого, *incisura cardiaca pulmonis sinistri*, – место прилегания сердца.

В легких различают следующие поверхности: реберную поверхность, *facies costalis*, в которой выделяют позвоночную часть, *pars vertebralis*; диафрагмальную поверхность, *facies diaphragmatica*; междольевые поверхности, *facies interlobares*; медиастинальную поверхность, *facies mediastinalis*, и сердечное вдавление, *impressio cardiaca*.

Реберная поверхность легких выпуклая и нередко несет на себе отпечатки ребер (рис. 2; см. приложение). На вогнутой медиастинальной поверхности имеется бухтообразное углубление – ворота легкого, *hilum pulmonis*, – место вступления в легкое легочной и бронхиальных артерий, главного бронха и нервов, место выхода легочных и бронхиальных вен и лимфатических сосудов. Взаимоотношения этих образований в воротах обоих легких неодинаковы. В воротах правого легкого передневерхнее положение занимает бронх, задненижнее – вены, среднее – артерия. В воротах левого легкого передневерхнее положение занимает артерия, задненижнее – вены, среднее – бронх. Совокупность всех этих образований (сосуды, лимфатические узлы, нервы и бронхи), выполняющих ворота легких, составляет корень легкого, *radix pulmonis*.

Места перехода поверхностей легких одна в другую называются краями. Легкое имеет два края: нижний край, *margo inferior*, и передний край, *margo anterior*.

Легкое состоит из долей, *lobi*: правое – из трех, левое – из двух. В соответствии с этим в левом легком имеется одна косая щель, *fissura obliqua*, – глубокая борозда, делящая его на верхнюю и нижнюю доли, *lobus superior et lobus inferior*. В правом легком две междолевые борозды, из которых верхняя получила название горизонтальной щели (правого легкого), *fissura horizontalis (pulmonis dextri)*. Эти борозды делят его на три доли: верхнюю, среднюю и нижнюю, *lobus superior, lobus medius et lobus inferior*. В глубине борозд определяется междолевая поверхность, *facies interlobaris*. Борозда между долями левого легкого проецируется на грудную клетку как линия, соединяющая остистый отросток III грудного позвонка с передним концом костной части VI ребра. Борозды долей правого легкого проецируются на грудную клетку следующим образом. Верхняя междолевая щель, являясь границей между верхней и средней долями, соответствует ходу IV ребра от средней подмышечной линии, *linea axillaris media*, к груди. Нижняя щель, являясь границей между средней и нижней долями спереди и верхней и нижней сзади, проходит по линии, соединяющей остистый отросток III грудного позвонка с хрящом VI ребра по срединно-ключичной линии, *linea medioclavicularis*.

Внутреннее строение легких

Каждый из главных бронхов, вступая через ворота легких в соответствующее легкое, ветвится на долевые бронхи.

Правый бронх дает три долевых бронха, *bronchia lobares*, из которых один следует выше артерии, а два других – ниже артерии. Левый бронх дает два долевых бронха, располагающихся под артерией.

Каждая из ветвей приносит воздух к долям легких. Долевые бронхи, в свою очередь, делятся на сегментарные бронхи, *bronchi segmentales*. Каждый сегментарный бронх как в правом, так и в левом легком дихотомичес-

ки делится, при этом ветви бронхов уменьшаются в диаметре и становятся мелкими бронхами; таких ветвлений насчитывается 9-10 порядков. Мелкие разветвления диаметром около 1 мм – бронхиолы, *bronchioli* (рис. 3, см. приложение).

Вся система бронхов от главного до бронхиол составляет бронхиальное дерево, *arbor bronchialis*, которое служит для проведения потока воздуха при дыхании. Дальнейшее ветвление бронхиол составляет альвеолярное дерево, *arbor alveolaris*.

По мере ветвления бронхов изменяется строение их стенок. Если в главных бронхах хрящевой остов занимает в среднем $\frac{2}{3}$ окружности, то в стенке более мелких бронхиальных ветвей включены лишь незначительной величины, различные по форме хрящевые бляшки. По мере уменьшения хрящевой ткани в стенке бронхиальных ветвей увеличивается масса соединительной ткани. Бронхиолы лишены хрящевой ткани. В стенке бронхиол имеются спиральные гладкие мышечные волокна.

Внутренняя поверхность ветвей бронхиального дерева выстлана слизистой оболочкой, покрытой многорядным реснитчатым эпителием, переходящим постепенно в многорядный кубический, и, наконец, в терминальных бронхиолах – в однослойный кубический реснитчатый, содержит значительное количество слизистых бронхиальных желез, *glandulae bronchiales*. В бронхиолах железы отсутствуют.

Бронхиолы подходят ко вторичным легочным долькам, которые отделены друг от друга соединительноткаными перегородками. Внутри каждой доли подходящие к ним бронхиолы делятся на 18-20 бронхиол 2-3-го порядка, а последние, в свою очередь, делятся на дыхательные бронхиолы, *bronchioli respiratorii*. Дыхательные бронхиолы приносят воздух к участкам легкого, называемым легочными ацинусами, *acini pulmonares* (структурная единица легкого), число которых в одном легком достигает 15000.

В пределах ацинуса дыхательные бронхиолы ветвятся на бронхиолы 2-3-го порядка, а последние дыхательные бронхиолы дают 2-9 альвеолярных ходов, *ductuli alveolares*, стенка которых выпячивается пузырьками – альвеолами легких, *alveoli pulmonis*. Альвеолярные ходы заканчиваются альвеолярными мешочками, *sacculi alveolares*. Альвеолярные ходы и альвеолярные мешочки, принадлежащие одной дыхательной альвеоле последнего порядка, составляют первичную дольку. Общее количество альвеол в каждом легком насчитывает от 300 до 350 млн., а общая площадь их дыхательной поверхности составляет до 80 м².

Стенка альвеолярных ходов выстлана однослойным кубическим реснитчатым эпителием и содержит эластические волокна. Альвеолы легкого выстланы однослойным плоским (дыхательным) эпителием, окружены густой сетью капилляров.

Таким образом, паренхима легкого состоит из системы ветвящихся воздухоносных трубок (бронхи, их

ветви, бронхиолы, альвеолы) и ветвящихся кровеносных сосудов (артерии и вены), лимфатических сосудов и нервов. Все эти образования связаны между собой соединительной тканью.

Бронхолегочные сегменты

Легкие подразделяются на бронхолегочные сегменты, *segmenta bronchopulmonalia* (рис. 4 а, б; см. приложение).

Бронхолегочный сегмент представляет собой участок легочной доли, вентилируемый одним сегментарным бронхом и кровоснабжаемый одной артерией. Вены, отводящие кровь от сегмента, проходят в межсегментных перегородках и чаще всего являются общими для двух соседних сегментов.

Сегменты отделены один от другого соединительнотканями перегородками и имеют формы неправильных конусов и пирамид, вершиной обращенных к воротам, а основанием – к поверхности легких. Согласно Международной анатомической номенклатуре, как правое, так и левое легкое разделены на 10 сегментов. Бронхолегочный сегмент является не только морфологической, но и функциональной единицей легкого, так как многие патологические процессы в легких начинаются в пределах одного сегмента.

В правом легком различают десять бронхолегочных сегментов, *segmenta bronchopulmonalia*.

Верхняя доля правого легкого содержит три сегмента, к которым подходят сегментарные бронхи, отходящие от правого верхнего долевого бронха, *bronchus lobaris superior dexter*, разделяющегося на три сегментарных бронха:

- верхушечный сегмент (C_1), *segmentum apicale* (S_1), занимает верхнемедиальный участок доли, заполняя купол плевры;
- задний сегмент (C_2), *segmentum posterius* (S_2), занимает дорсальную часть верхней доли, прилегая к дорсолатеральной поверхности грудной клетки на уровне IV ребер;
- передний сегмент (C_3), *segmentum anterius* (S_3), составляет часть вентральной поверхности верхней доли и прилежит основанием к передней стенке грудной клетки (между хрящами I и IV ребер).

Средняя доля правого легкого состоит из двух сегментов, к которым подходят сегментарные бронхи от правого среднедолевого бронха, *bronchus lobaris medius dexter*, берущего начало от передней поверхности главного бронха; направляясь кпереди, книзу и кнаружи, бронх разделяется на два сегментарных бронха:

- латеральный сегмент (C_4), *segmentum laterale* (S_4), обращен основанием к переднелатеральной реберной поверхности (на уровне II ребер), а вершиной – кверху, кзади и медиально;
- медиальный сегмент (C_5), *segmentum mediale* (S_5), составляет части реберной (на уровне II ребер), медиальной и диафрагмальной поверхностей средней доли.

Нижняя доля правого легкого состоит из пяти сегментов и вентилируется правым нижним долевым бронхом, *bronchus lobaris inferior dexter*, который отдает на своем пути один сегментарный бронх и, достигая базальных отделов нижней доли, делится на четыре сегментарных бронха:

- верхушечный (верхний) сегмент (C_6), *segmentum apicale (superius)* (S_6), занимает верхушку нижней доли и прилежит основанием к задней грудной стенке (на уровне II ребер) и к позвоночнику;
- медиальный (сердечный) базальный сегмент (C_7), *segmentum basale mediale (cardiacum)* (S_7), занимает нижнемедиальную часть нижней доли, выходя на ее медиальную и диафрагмальную поверхности;
- передний базальный сегмент (C_8), *segmentum basale anterius* (S_8), занимает переднебоковую часть нижней доли, выходит на ее реберную (на уровне VIII ребер) и диафрагмальную поверхности;
- латеральный базальный сегмент (C_9), *segmentum basale laterale* (S_9), занимает среднебоковую часть основания нижней доли, участвуя частично в образовании диафрагмальной и реберной (на уровне VII-IX ребер) ее поверхностей;
- задний базальный сегмент (C_{10}), *segmentum basale posterius* (S_{10}), занимает часть основания нижней доли, имеет реберную (на уровне VII ребер), диафрагмальную и медиальную поверхности.

В левом легком различают девять бронхолегочных сегментов, *segmenta bronchopulmonalia*.

Верхняя доля левого легкого содержит четыре сегмента, вентилируемых сегментарными бронхами от левого верхнего долевого бронха, *bronchus lobaris superior sinister*, который разделяется на две ветви – верхушечную и язычковую, благодаря чему некоторые авторы делят верхнюю долю на две соответствующие этим бронхам части:

- верхушечнозадний сегмент (C_{1+2}), *segmentum apico-posterius* (S_{1+2}), по топографии приблизительно соответствует верхушечному и заднему сегментам верхней доли правого легкого;
- передний сегмент (C_3), *segmentum anterius* (S_3), является самым крупным сегментом левого легкого, он занимает срединную часть верхней доли;
- верхний язычковый сегмент (C_4), *segmentum lingulare superius* (S_4), занимает верхнюю часть язычка легкого и срединных отделов верхней доли;
- нижний язычковый сегмент (C_5), *segmentum lingulare inferius* (S_5), занимает нижнепереднюю часть нижней доли.

Нижняя доля левого легкого состоит из пяти сегментов, к которым подходят сегментарные бронхи от левого нижнего долевого бронха, *bronchus lobaris inferior sinister*, который по своему направлению фактически является продолжением левого главного бронха:

- верхушечный (верхний) сегмент (C_6), *segmentum apicale (superius)* (S_6), занимает верхушку нижней доли;

- медиальный (сердечный) безальный сегмент (C_8), *segmentum basale mediale (cardiacum)* (S_8), занимает нижнемедиальную часть доли, соответствующей сердечному вдавлению;
- передний базальный сегмент (C_8), *segmentum basale anterius* (S_8), занимает переднелатеральный участок основания нижней доли, составляя части реберной и диафрагмальной поверхностей;
- латеральный базальный сегмент (C_9), *segmentum basales laterale* (S_9), занимает среднелатеральную часть основания нижней доли;
- задний базальный сегмент (C_{10}), *segmentum basale posterius* (S_{10}), занимает заднебазальную часть основания нижней доли, являясь одним из самых крупных.

Границы легких

Верхушка легкого выстоит в области надключичной ямки на 2-3 см выше уровня ключицы, располагаясь здесь кнутри от лестничных мышц.

Передние границы обоих легких позади грудины образуют фигуру песочных часов. Края их наиболее сближены в области IV ребер. Здесь между легкими образу-

ется узкий промежуток, вытянутый в вертикальном направлении, чаще несколько влево от срединной линии.

Выше II ребра границы обоих легких расходятся, образуя более широкий промежуток, занятый у детей вилочковой железой, а у взрослых – ее остатками. Ниже IV ребра границы легких также расходятся, главным образом за счет переднего края левого легкого (*incisura cardiaca*). В области этого промежутка к передней грудной стенке прилежит участок передней поверхности сердца.

Сзади легочные края отстоят один от другого на ширину тел позвонков. Границы верхушек и переднего края легких совпадают с границами плевры этих отделов.

Нижняя граница правого легкого (рис. 5, 6, 7; см. приложение) определяется: по *linea medioclavicularis (mamillaris)* – на VI ребре (нижний край); по *linea axillaris media* – на VIII ребре; по *linea scapularis* – на X ребре; по *linea paravertebralis* – на уровне остистого отростка XI позвонка.

Нижняя граница левого легкого спереди, на уровне IV ребра, идет горизонтально, а затем по *linea medioclavicularis* опускается вниз до VI ребра, откуда границы легких с обеих сторон примерно одинаковы.

Термин «нереспираторные функции легких» впервые появился в литературе в 1969 г (J. Vane). Основу нереспираторных функций легких составляют метаболические процессы, неспецифичные для органа дыхания. Это прежде всего способность легочной ткани к регуляции уровня ряда веществ, циркулирующих в крови. Эта способность получила образное название «эндогенный легочный фильтр», или «легочный барьер». Эндогенный легочный фильтр контролирует концентрацию ряда биологически активных веществ (БАВ), липидов, липопротеидов, жирных кислот, глюкозы и ее метаболитов. Физиологически целесообразна способность к избирательной инактивации БАВ, излишне высокие концентрации которых в циркулирующей крови могут неблагоприятно влиять на жизненно важные функции ряда систем и органов. Контроль уровня липидов и жирных кислот с соответствующим захватом их из венозной крови в значительной мере направлен на использование метаболитов липидного обмена в синтезе фосфолипидов легочного сурфактанта. Несомненно и то, что энергетическое обеспечение множества метаболических реакций, протекающих в легких, зависит от катаболизма липидов и углеводов. В основе современного представления об участии легких в обмене БАВ лежат работы J. Vane (1969), впервые систематизировавшего имевшиеся данные по этому вопросу и выделившего избирательную инактивацию ряда вазоактивных веществ в качестве основной. Из биогенных аминов легкие наиболее интенсивно инактивируют серотонин, хотя по синтезу этого продукта легкие занимают далеко не первое место. В экспериментах показано, что изолированные легкие собаки инактивируют до 98% введенного амина. Эта способность легких, обнаруженная у человека и других млекопитающих, зависит от вида животного и количества введенного вещества.

Инактивация серотонина происходит в два этапа: активное поглощение и депонирование, затем собственно метаболические превращения. Это может осуществляться в легких путем окислительного дезаминирования, катализируемого моноаминоксидазой (МАО) с образованием 5-гидроксииндолуксусной кислоты или путем метилирования с выделением мелатонина.

В легких МАО представлена типами А и В. Тип А дезаминирует серотонин и норадреналин, тип В – фенилэтиламин и бензиламин.

Уместно отметить, что функцию защиты от избытка серотонина выполняют тромбоциты, депонирующие большую часть циркулирующего в крови серотонина и осуществляющие частично его инактивацию благодаря присутствию МАО. Активное участие в метаболизме серотонина принимает и печень. Однако легкие инактивируют значительно большие количества серотонина, причем с большей скоростью. В то же время процессы поглощения серотонина легкими органически связаны с процессами активного транспорта, что подтверждается значительным отличием величин константы Михаэлиса (K_m) для МАО гомогената легких и перфузированных легких. В этом легкие существенно отличаются от печени.

Относительно меньшую роль легкие играют в метаболизме катехоламинов. Только норадреналин на 40% инактивируется, проходя через малый круг кровообращения. Выяснилось, что этот процесс напоминает инактивацию в легких серотонина, включая два этапа: транспорт норадреналина в эндотелиальную клетку и последующие ферментативные превращения [Vane J., 1980]. Метаболизм осуществляет митохондриальная МАО типа А. Процесс тесно связан с активным транспортом амина, о чем свидетельствует значительное расхождение величин K_m МАО гомогената легких и перфузированных легких.

Легкие обладают выраженной ацетилхолинэстеразной активностью. Инактивация ацетилхолина органом дыхания отмечена в опытах с изолированными легкими собак при введении больших доз медиатора (100-200 мг) в перфузируемую систему.

В легких имеется наиболее мощная ферментативная система, разрушающая брадикинин: пептидилди-peп-тидазная активность легких, разрушающая брадикинин, в 10-16 раз выше, чем в миокарде. Известно, что 80% брадикинина, введенного в легочную циркуляцию, поглощается при однократном прохождении крови через этот орган, тогда как другие органы инактивируют только 30% вещества. При добавлении к перфузату бради-

кининпотенцирующего фактора (БПФ) сохранность брадикинина у собак и кошек возрастает в 7 раз. Это обусловлено тем, что БПФ ингибирует активность ПДП. В легких собаки инаktivация брадикинина происходит быстрее, чем в крови: средняя скорость расщепления брадикинина составляет 50% за первые 10 с в легких, и 17% за 30 с – в крови.

Очищенные ферменты из легких или плазмы могут как гидролизовать брадикинин, так и участвовать в превращениях ангиотензина I в ангиотензин II, которые заключаются в отщеплении от ангиотензина I гистидиллейцина под действием ПДП (эту ПДП чаще называют кининазой II, или ангиотензинконвертирующим ферментом). Фермент активен в присутствии ионов хлора и является мембраносвязанным цинксо-держащим гликопротеидом. Другими эндогенными субстратами для кининазы II являются энкефалин и инсулин. Легкие способны превращать ангиотензин I в ангиотензин II в очень больших количествах. Даже при введении в легочную артерию ангиотензина I в концентрации, в 10 000 раз превышающей физиологическую, более половины введенного вещества превращается в ангиотензин II за одну циркуляцию. Как гидролиз брадикинина, так и конвертирование ангиотензина I ингибируются БПФ. Известно 9 пептидов, ответственных за биологическую активность БПФ. Исследования в этой области завершились синтезом каптоприла – наиболее активного ингибитора ПДП.

Легкие неоднородны по структуре. В каких именно клетках протекают те или иные биохимические процессы, точно не выяснено. Наиболее интересными в этом плане оказались клетки эндотелия легочных капилляров, внутренняя поверхность которых содержит определенно расположенные глобулярные структуры, соответствующие скоплениям ферментов. По-видимому, исчезновение или активация вазоактивных пептидов при прохождении через легкие зависит от наличия гидролитического фермента на люминальной поверхности эндотелиальной выстилки капилляров.

Широко обсуждается легочный метаболизм ПГ и родственных им соединений. Легкие являются основным органом, инактивирующим циркулирующие в крови преимущественно первичные ПГ. Доказательством служит более сильный гипотензивный эффект у ряда экспериментальных животных при внутриартериальном введении ПГ по сравнению с внутривенным. В легких различных животных и человека за одну циркуляцию инактивируется 90-95% ПГ групп E и F при введении их в венозную кровь в концентрации 0,5-1,0 мг/л.

Действие легочных ферментов на первичные ПГ заключается в окислении гидроксильной группы у C₁₅, в результате чего образуются не обладающие биологической активностью метаболиты, которые быстро вымываются из легких и подвергаются дальнейшей деструкции в печени. Окисление, являющееся ведущим ме-

ханизмом катаболизма ПГ, катализируется простагландиндегидрогеназой. Метаболизм ПГ в легких может происходить путем их конъюгации с глутатионом. Установлено, что извлечение ПГ из циркуляции осуществляется системой активного транспорта, отличающейся от систем метаболизма ПГ, причем переносчики ПГ обладают специфичностью. Так, легкие крыс удаляют из циркуляции ПГ группы E₁ и E₂, частично групп D₁ и D₂, но не удаляют ПГ групп A₁ и B₁.

Таким образом, легкие – одно из звеньев системы нейрогуморальной регуляции физиологических функций организма, принимающее участие в поддержании гомеостаза ряда БАВ. Их роль определяется возможностью инаktivации избытка циркулирующих в крови биогенных аминов, пептидов, ацетилхолина, ПГ. Эти свойства эндогенного легочного барьера связаны с активностью катаболических процессов, протекающих в легких.

Ряд физиологических факторов может оказывать существенное влияние на метаболизм БАВ в легких. Имеются доказательства того, что поглощение биогенных аминов и ацетилхолина изменяется в период течки у крыс. Предполагается, что изменение содержания стероидных гормонов в яичниках обуславливает изменение накопления моноаминов в легких. Другим физиологическим фактором является возраст животного: активность моноаминоксидазы легких крыс в постнатальном периоде повышается с возрастом и достигает максимума на 40-й день жизни.

Определенный интерес представляют данные о влиянии патологических факторов на процессы инаktivации моноаминов в легких. В частности, вдыхание дыма в течение 10 дней не влияет на метаболизм серотонина, в то время как метаболизм ангиотензина I и ПГ E₂ существенно нарушается. Пребывание в атмосфере с повышенной концентрацией O₂ (97%) в течение 18 ч значительно снижает метаболизм моноаминов и ПГ в перфузированных легких. При более длительной экспозиции (48 ч) обмен снижается на 60% по сравнению с контролем. Механизм угнетения метаболизма моноаминов и ПГ включает перевод HS-групп в дисульфидные (-S-S-), что сопровождается снижением активности моноаминоксидазы, активный центр которой содержит 8 HS-групп.

Снижением процессов инаktivации моноаминов легкие отвечают на действие оксида азота или галотана, а также на гипотермию. Этот факт важен для клинической практики, так как при операциях с гипотермией в артериальной крови значительно увеличивается содержание серотонина и норадреналина.

Отмечена фазность изменения метаболизма моноаминов и ацетилхолина при ряде патологических состояний. Так, первоначальное воздействие гипоксической гипоксии сопровождается усилением активности MAO, а повторное – ее угнетением. Кратковременная ишемия органа характеризуется повышением активности фер-

мента, а длительная – ослаблением. Развитию острого воспалительного бронхолегочного процесса в эксперименте свойственно усиление активности МАО, а затяжного – ее угнетение. Подавление окислительного дезаминирования моноаминов зарегистрировано и в гомогенатах легких, резецированных у больных по поводу бронхоэктатической болезни.

Таким образом, снижение активности МАО является одной из причин нарушения метаболической (барьерной) функции легких по отношению к моноаминам (серотонину и норадреналину) и проникновению их высоких концентраций в артериальную кровь. Активность ацетилхолинэстеразы изменяется при ряде патологических состояний, что существенно влияет на метаболизм ацетилхолина. К таким состояниям следует отнести ишемию легкого, при которой возрастает активность эстераз, а также хронический воспалительный бронхолегочный процесс, при котором активность фермента в легких резко снижается.

При многих острых повреждениях легких и хроническом воспалительном бронхолегочном процессе наблюдается снижение процессов катаболизма ПГ и кининов, в результате чего создаются условия для усиленного накопления этих веществ. Последние поступают в большой круг кровообращения в значительных количествах, оказывая влияние на органы и ткани. Так, при бронхиальной астме усиливаются образование и накопление кининов, которое обусловлено интенсификацией перехода прекалликреина в калликреин (судя по количеству образовавшегося брадикинина, можно считать, что активность его значительно повышена), и снижением кининазной и ингибиторной активности крови.

Исследование метаболической функции легких при их разнообразной патологии позволило выделить три типа метаболических сдвигов.

Первый тип характеризуется повышением концентрации БАВ в ткани, сопровождающимся увеличением активности ферментов их катаболизма. Этот тип изменений возникает, как правило, при острых стрессовых ситуациях (ранние сроки переживания изолированных легких, первое воздействие гипоксической гипоксии, ранняя фаза острого воспаления).

Второму типу свойственно увеличение содержания БАВ, сочетающееся со снижением активности катаболических ферментов в ткани. Он встречается главным образом при длительных сроках аноксии и переживания изолированных легких, повторном воздействии гипоксической гипоксии, затянувшимся воспалительном бронхолегочном процессе.

Третий тип обнаруживается реже и характеризуется дефицитом БАВ в легочной ткани, сочетающимся с подавлением активности катаболических ферментов; он наблюдается в патологически измененной ткани легкого при длительных сроках течения бронхоэктатической болезни (свыше 20 лет).

Обращает на себя внимание то, что легкие через свои метаболические функции в отношении БАВ взаимосвязаны со многими гуморальными системами. В частности, велика роль органа дыхания в регуляции агрегатного состояния крови. Она заключается в способности легких синтезировать факторы свертывающей (факторы VII, VIII) и антисвертывающей (гепарин) систем крови. Наряду с мозгом и плацентой легкие являются основным источником тромбопластина, который сосредоточен главным образом в эндотелии их капилляров и альвеолярном эпителии. Легкие регулируют концентрацию этого фактора в плазме, увеличивая или уменьшая выработку тромбопластина в зависимости от концентрации его в притекающей крови. Кроме того, в легких синтезируется активатор плазминогена, обеспечивающий превращение последнего в протеолитический фермент плазмин, который играет главную роль в фибринолизе.

С системами коагуляции и фибринолиза теснейшим образом связана калликреин-кининовая система крови. При этом калликреин является основным участником по крайней мере двух каскадов реакций, связанных с активацией систем коагуляции и фибринолиза. Калликреин способствует переходу фактора Хагемана в активную форму, а кининоген является кофактором. Он потребляется при активации фактора XI. Активацию калликреина могут вызвать различные причины, основными из них являются те, которые приводят к повреждению целостности ткани. В свою очередь, калликреин-кининовая система через ангиотензинконвертирующий фермент взаимосвязана с системой ренин-ангиотензин.

При патологии легких имеет место сочетанное изменение процессов коагуляции, фибринолиза и калликреин-кининовой системы. В частности, найдена корреляция между кининогенезом, выраженностью гиперкоагуляции и степенью фибринолиза у больных бронхиальной астмой. При воспалительных заболеваниях легких в мельчайших сосудах малого круга кровообращения возникают тромбозы, которые способствуют прогрессированию хронического бронхолегочного процесса. Считают, что тромбозы сопутствуют многим заболеваниям легких, сердца и сосудов и являются следствием усиления адгезии и агрегации тромбоцитов под влиянием БАВ. В связи с этим формирование в легких очага воспаления, сопровождающееся многократным повышением содержания в крови тканевых медиаторов – биогенных аминов, ацетилхолина, кининов, может сочетаться с развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Многогранные функции эндогенного фильтра реализуются благодаря наличию множества ферментов, локализующихся на поверхности мембран и внутри клеток. Для их синтеза и вообще для метаболических процессов необходима энергия. Большое количество ее расходуется на построение и обновление белков стромы легкого, синтез компонентов легочного сурфактанта и бел-

ков ферментов, участвующих в газообмене, а также на участие легких в процессах теплообмена организма.

Основными источниками энергии в легких являются липиды, липопротеиды, жирные кислоты, глюкоза и ее метаболиты, поступающие с током крови. Еще полвека назад было отмечено, что кормление животных жирной пищей приводит к подъему уровня липидов в притекающей к легким крови и снижению их содержания в крови, оттекающей от легких. Позже выяснилось, что большая часть липидов в легких подвергается распаду, а энергия β -окисления идет на обновление фосфолипидов клеточных мембран и легочного сурфактанта, синтез ПГ и других соединений.

Другим источником энергии служат углеводы, которые также захватываются легкими из крови. Основными субстратами углеводного обмена в легких являются гликоген, глюкоза и молочная кислота. Глюкоза метаболизируется преимущественно в аэробных условиях с образованием значительных количеств АТФ и выделением CO_2 . Ее распад, как правило, идет по гликолитическому пути, хотя не исключается возможность пентозофосфатного пути метаболизма. Утилизация глюкозы по этому альтернативному пути может составлять от 5 до 22%. Перераспределение метаболических путей распада углеводов в легких обычно происходит при ухудшении условий газообмена (в частности, при гипоксии).

Таким образом, уровни биоэнергетических процессов в легких, зависящие, в первую очередь, от работы эндогенного фильтра, могут влиять на эффективность газообмена.

К нереспираторным функциям легких относится их способность к кондиционированию вдыхаемого воздуха. Температура альвеолярного воздуха, равная температуре крови, а также максимальная влажность его являются обычными условиями адекватного газообмена. Выше уже упоминалось о том, что нагревание и увлажнение вдыхаемого воздуха начинаются в носу и происходят на протяжении всех воздухоносных путей. Не исключено участие в этих процессах и паренхимы легких. В экспериментах Н. Armstrong и соавторов показано, что дыхание воздухом при -55°C не вызывало снижения температуры легочной ткани. Более того, температура оттекающей от легких крови оказалась на $0,2^\circ\text{C}$ выше, чем притекающей.

Кондиционирующая функция легких нарушается при гипоксии. Повышение уровня CO_2 и сдвиг pH в кислую сторону способствует ослаблению связи белков с жирными кислотами, возрастанию содержания лактата в крови, снижению активности карбоангид-

разы. Совокупность этих сдвигов ведет к снижению терморегулирующей функции легких. В то же время показано, что холодовая экспозиция повышает обмен норадреналина в легких на 64%, а в условиях хронической гипоксии – на 114%.

Возрастание метаболической активности легких наблюдается у северян, в легких которых обнаружено значительно большее количество поверхностно-активных веществ, чем у жителей Москвы. Повышенная теплопродукция, усиление метаболических процессов, по-видимому, являются обычными в процессах адаптации к холоду. Несомненно, что кондиционирующая функция легких претерпевает при этом заметные изменения.

Таким образом, кондиционирующая способность легких, являясь одной из нереспираторных их функций, расценивается как физиологически обусловленный механизм адаптации организма к термическим и гипоксическим воздействиям. Ее тесная связь с газообменом, биоэнергетическими процессами в легких и уровнем метаболической активности указывает на условность выделения нереспираторных функций легких.

Из числа нереспираторных функций легких наименее изучена выделительная. В процессе жизнедеятельности человек выделяет ряд газообразных ядовитых продуктов (аммиак, окись углерода, углеводороды), а также альдегиды, кетоны, сероводород, жирные кислоты. В последние годы накоплен фактический материал, свидетельствующий о том, что, помимо выделения указанных выше веществ, в конденсате выдыхаемого воздуха обнаруживаются липиды и продукты их перекисного окисления, некоторые биологически активные вещества, ферменты (медьоксидаза, ацетилхолинэстераза), аминокислоты. Конденсат паров выдыхаемого воздуха предлагается использовать для оценки состояния поверхностно-активных свойств легких. Обнаружены коррелятивные связи между интенсивностью выведения аммиака, pH конденсата и показателями газообмена у больных ХОБЛ и сердечной патологией. Представляется вероятным, что вместе с характеристикой бронхиального содержимого (мокрота, жидкость бронхоальвеолярного лаважа) данные о конденсате выдыхаемого воздуха позволят уточнить многие неизвестные аспекты выделительной функции легких.

В целом нереспираторные функции легких тесно связаны с основной их функцией – газообменом. Детальное изучение отдельных сторон нереспираторных функций легких может способствовать уточнению патогенетических аспектов легочных заболеваний, оказаться полезным при ранней диагностике и профилактике.

В основе газообменной функции внешнего дыхания лежат три тесно связанных между собой процесса:

- вентиляция – ритмичное обновление воздуха в альвеолах, за счет которого поддерживается постоянство альвеолярного воздуха;
- перфузия – непрерывный кровоток через альвеолярные капилляры, соответствующий объему вентиляции;
- диффузия – постоянный транспорт кислорода и углекислого газа через альвеолярно-капиллярную мембрану.

К типовым нарушениям газотранспортной функции легких относятся:

- нарушения альвеолярной вентиляции (гипо- и гипервентиляция);
- нарушения перфузии легких;
- нарушения вентиляционно-перфузионных отношений;
- нарушения диффузионных процессов;
- смешанные формы нарушений.

3.1. Нарушения легочной вентиляции

3.1.1. Легочные объемы и емкости

Условием нормальной вентиляции легких является равномерное распределение вдыхаемого воздуха по всем вентилируемым альвеолам при нормальной проходимости воздухоносных путей. Вентиляция альвеол обеспечивает восполнение недостатка кислорода и удаление из альвеол избытка поступающего в них углекислого газа посредством периодической смены вдохов (инспирация) и выдохов (экспирация). Частота дыхательных движений в покое в среднем 14-18 в мин. Выдох обычно на 10-20% длиннее вдоха.

Вентиляция легких осуществляется за счет энергии сокращений дыхательных мышц. Мышцы вдоха (мышца диафрагмы, наружные межреберные, межхрящевые части внутренних межреберных мышц) увеличивают объем грудной полости. Мышцы выдоха (мышцы брюшной стенки, межкостные части внутренних межреберных мышц) уменьшают объем грудной полости. Легкие окружены герметически замкнутой

плевральной полостью, в которой содержится 1-2 мл серозной жидкости, распределенной по легочной поверхности слоем толщиной 5-10 мкм.

Объем легких определяется силой P_L , которая равна разности между давлением в альвеолах P_A и внутриплевральным (внутригрудным) давлением P_{pl} : $P_L = P_A - P_{pl}$. Величина P_L называется транспульмональным давлением. В нормальных условиях легкие всегда растянуты, эластическая тяга легких стремится уменьшить их объем. При нарушении герметичности плевральной полости в нее входит воздух – развивается пневмоторакс, и легкие спадаются. Эластическая тяга легких в норме обеспечивает отрицательное давление в плевральной полости (по отношению к давлению в альвеолах). P_{pl} поэтому численно равно эластической тяге легких E_L . В конце спокойного выдоха P_{pl} колеблется от -2 до -5 мм вод. ст. При вдохе вследствие увеличения объема грудной полости P_{pl} становится более отрицательным: при спокойных вдохах от -4 до -8 мм вод. ст., при сильных вдохах до -20 мм вод. ст. Вследствие увеличения транспульмонального давления объем легких увеличивается. Спокойные выдохи происходят без участия мышц выдоха, за счет эластических сил, накопленных во время вдоха. Такие выдохи называются пассивными.

При вентиляции легких с интенсивностью более 40 л/мин выдохи становятся активными за счет сокращений мышц выдоха.

Изменения внутриплеврального давления у человека можно регистрировать с помощью пищеводного зонда, т.к. давление в полости пищевода достаточно точно воспроизводит изменения внутриплеврального давления.

Объем воздуха в легких в конце спокойного выдоха называется функциональной остаточной емкостью. Она составляет сумму резервного объема выдоха (примерно 1500 мл), выводимого из легких при глубоком выдохе, и остаточного объема, остающегося в легких после глубокого выдоха (примерно 1500 мл). В течение одного вдоха в легкие поступает дыхательный объем (при спокойном дыхании – 400-500 мл), а при максимально глубоком вдохе – еще резервный объем вдоха (примерно 1500 мл). Объем воздуха, выходящий из легких при максимально глубоком выдохе после максимально глу-

бокого вдоха составляет жизненную емкость легких (ЖЕЛ). Она представляет собой суммарную величину дыхательного объема, резервного объема вдоха и резервного объема выдоха и в среднем составляет 3500 мл. Общая емкость легких определяется величиной ЖЕЛ и остаточного объема.

Объем легких, за исключением остаточного объема, определяют методом спирометрии; функциональную остаточную емкость – по объему вымывающегося из легких азота при дыхании чистым кислородом. Минутный объем вентиляции легких (МОВ) – объем вдыхаемого или выдыхаемого воздуха за 1 мин – равняется произведению дыхательного объема на частоту дыхания. В покое МОВ равен 6-9 л. Максимальная вентиляция легких чаще всего колеблется в пределах 80-90 л/мин, а у тренированных лиц может достигать 170 л/мин.

Не весь вдыхаемый объем воздуха достигает альвеол. Просвет воздухоносных путей, в которых газообмен не происходит, называется анатомическим мертвым или вредным пространством. Газообмен не происходит также в альвеолах или участках альвеол, лишенных контакта с капиллярами, или при прекращении в них кровотока. Эту часть дыхательного объема, не участвующую в газообмене, называют физиологическим мертвым пространством. Его объем изменчив – увеличивается при вдохах, особенно глубоких. Объем воздуха, сменяемый за единицу времени в альвеолах, составляет величину альвеолярной вентиляции. Она равна МОВ за вычетом объема вентиляции мертвого пространства.

3.1.2. Биофизические механизмы дыхания

Вентиляция легких осуществляется благодаря изменению объема грудной полости в сагиттальном, вертикальном и фронтальном направлениях. Это приводит к падению давления в плевральной щели, легкие расширяются, давление в них падает, становится ниже атмосферного, и воздух в силу разности давлений входит в легкие через воздухоносные пути.

При выдохе объем грудной полости уменьшается, давление в плевральной щели увеличивается, растянутая легочная ткань сжимается, внутрилегочное давление становится выше атмосферного и воздух начинает покидать легкие. Объем легких изменяется пассивно – за счет изменений объема грудной полости, приводящих к изменению давления в плевральной щели, и внутрилегочного давления.

При изменении размеров легких большую роль играет эластическая тяга легких – сила, с которой легкие стремятся сократиться и которая противодействует атмосферному давлению. Атмосферное давление растягивает легкие, плотно прижимает плевру к грудной стенке, и от плевральной полости остается узкая плевральная щель. Сила, стремящаяся сократить объем легких, – это и есть эластическая тяга легких, которая увеличивается при вдохе и уменьшается при выдохе. Около 2/3 эластической тяги легких зависит от поверхностного натяжения стенок альвеол. Доказательством может служить сохранение эла-

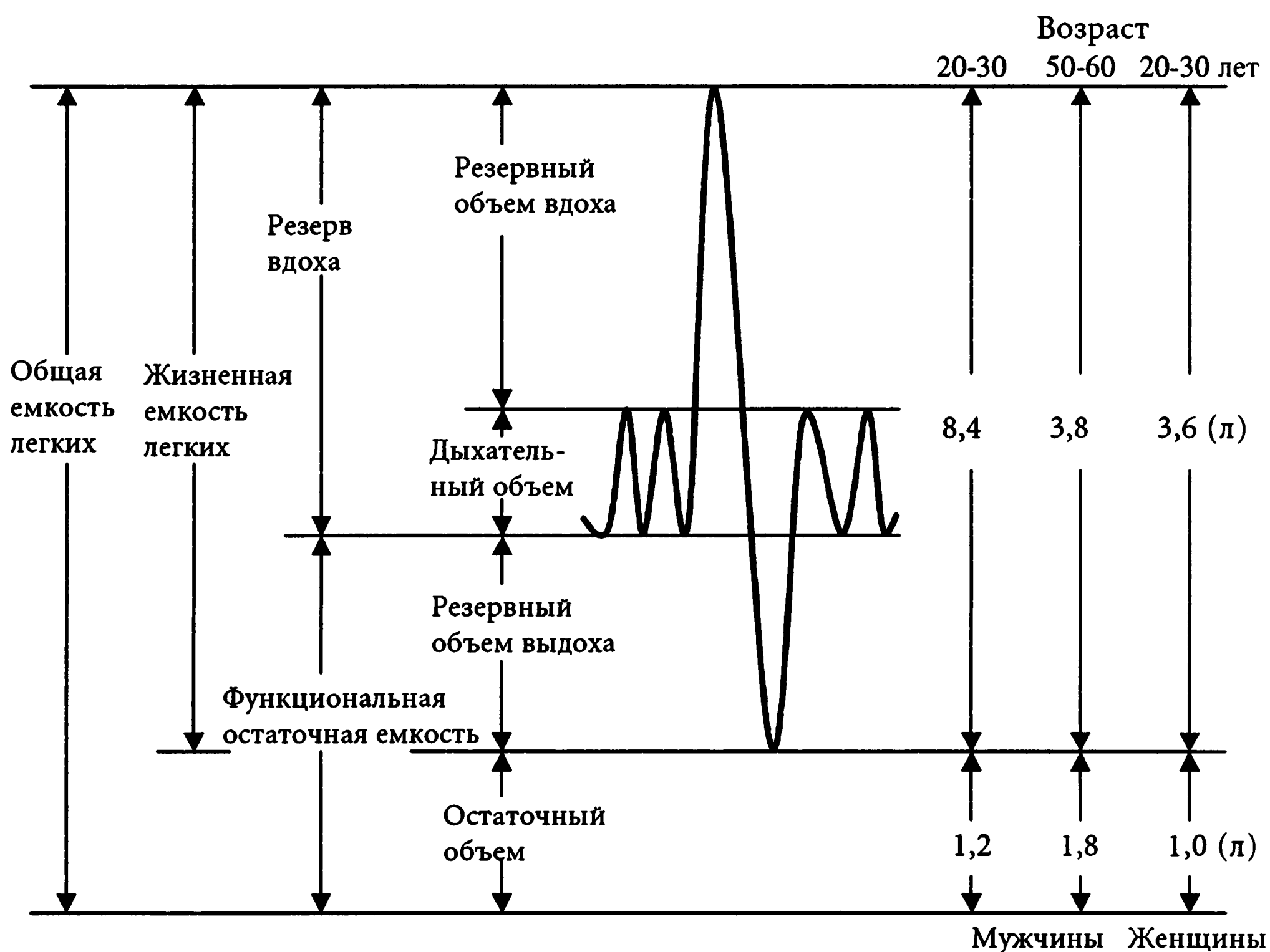


Рис. 1. Легочные объемы и емкости. Величина жизненной емкости легких и остаточный объем (в правой части рисунка) зависят от пола и возраста

стических свойств легких после разрушения эластической ткани легких ферментом элазином.

Во время вдоха сила дыхательных мышц расходуется на преодоление эластического сопротивления, на перемещение неэластических тканей (ребер, диафрагмы, грудины, содержимого брюшной полости) и на преодоление сопротивления воздуха при прохождении его по трахее и бронхам.

При спокойном вдохе сила сокращения мышц в основном расходуется на преодоление сопротивления эластической тяги легких. При форсированном дыхании резко возрастает сила, преодолевающая неэластическое сопротивление, и сила, расходуемая на преодоление сопротивления току воздуха по трахеобронхиальному дереву.

3.1.3. Регуляция дыхания

Величина МОВ определяется напряжением углекислоты в артериальной крови и цереброспинальной жидкости. Напряжение углекислоты воспринимается периферическими и центральными хеморецепторами. Периферические рецепторы расположены в области ветвления общей сонной артерии на наружную и внутреннюю (каротидный клубочек) и под дугой аорты (аортальные клубочки). При уменьшении напряжения кислорода, увеличении напряжения углекислоты и снижении рН артериальной крови,

а также при раздражении симпатических волокон, иннервирующих клубочки, усиливается афферентная импульсация. Импульсация ослабевает при гипероксии и раздражении эфферентных волокон синусного нерва.

Каротидные хеморецепторы обеспечивают быстрые реакции дыхательного центра на изменение напряжения O₂ и CO₂ в крови. Центральные хеморецепторы расположены на вентральной поверхности продолговатого мозга. Усиление дыхания при гиперкапнии возникает в результате раздражения как периферических, так и центральных хеморецепторов.

Возбуждение хеморецепторов определяет «запрос» на МОВ, который может быть осуществлен при разных соотношениях глубины и частоты дыхания. Но каждой величине МОВ соответствует диапазон частот дыхания, обеспечивающий вентиляцию легких при минимальной работе дыхательных мышц. При дыхании с другими частотами на единицу объема вентиляции тратится больше энергии. Для дыхания животных и человека свойственны энергетически оптимальные частоты. Для выбора оптимального режима вентиляции необходима информация о механических свойствах периферического аппарата дыхания и их изменениях. В легких имеется 3 группы механорецепторов.

- 1. Рецепторы растяжения легких реагируют на увеличение объема легких при вдохе; в одних рецепторах

Таблица 1

Показатели функционального состояния легких			
Обозначения	Показатели	Размерность	Нормальные значения
ДО	Дыхательный объем	л	0,3-0,9
ЧД	Частота дыхания	в мин	10-16
МОД	Минутный объем дыхания	л /мин	3,2-10,0
АВ	Альвеолярная вентиляция	% МОД	66,0-80,0
МВЛ	Максимальная вентиляция легких	л /мин	50,0-80,0
PO _{вд}	Резервный объем вдоха	л	1,0-2,0
PO _{выд}	Резервный объем выдоха	л	1,0-1,5
ЖЕЛ	Жизненная емкость легких	л	3,0-5,0
ФЖЕЛ ₁	Форсированная жизненная емкость легких за первую секунду выдоха	% ЖЕЛ	80,0-85,0
ОЗ	Объем закрытия дыхательных путей	10% ЖЕЛ	
ООЛ	Остаточный объем легких	л	1,0-1,5
ФОЕ	Функциональная остаточная емкость	л	2,0-3,5
ОЕЛ	Общая емкость легких	л	3,5-6,0
АМП	Анатомическое мертвое пространство	л	0,12-0,18
ФМП	Функциональное мертвое пространство	л	0,15
ТПД	Транспульмональное давление	см вод. ст.	-2,0-3,0
РД	Работа дыхания	гм/мин	0,15-0,40
РЛ	Растяжимость легких	л/см вод. ст.	0,15-0,35
ЛК	Легочный кровоток	л /мин	3,5-8,0
В/П	Вентиляционно-перфузионное отношение		0,7-1,0
ДЛ O ₂	Диффузионная способность легких для O ₂	мл/мм рт. ст.	15,0

разряды возникают при вдохе и прекращаются при выдохе, а в других – разряды имеются при вдохе и при выдохе, но при вдохе возрастает частота импульсов. Рецепторам свойственна медленная адаптация. Частота разрядов рецепторов растяжения легких уменьшается при повышении содержания углекислого газа во вдыхаемом воздухе. Эти рецепторы расположены в гладких мышцах стенок воздухоносных путей (около половины – в трахее и внелегочных бронхах, остальные – во внутрилегочных бронхах). Импульсация направляется в ЦНС по толстым афферентным волокнам блуждающих нервов со скоростью 14-59 м/сек.

2. Ирритантные (или эпителиальные) рецепторы реагируют на достаточно быстрые уменьшения и увеличения объема легких, на слабые механические воздействия на слизистую оболочку воздухоносных путей (например, пылевых частиц), на пары едких веществ. Эти рецепторы возбуждаются также при пневмотораксе, сокращении гладких мышц бронхов, некоторых патологических состояниях легких (бронхиальная астма, застой крови в малом круге кровообращения, отек легких и т. д.). Рецепторы быстро адаптируются к раздражителям. Они расположены в эпителии или под эпителием воздухоносных путей. Скорость проведения импульсов афферентными волокнами 4-26 м/сек.
3. J-рецепторы (юстакапиллярные рецепторы) легких раздражаются при воспалении и отеке легких, находятся вблизи от легочных капилляров. Посылают импульсы в мозг по тонким волокнам, проводящим их со скоростью 0,5-3,0 м/сек.

Хеморецепторов, основными раздражителями которых были бы углекислый газ и кислород, в легких у млекопитающих нет.

Импульсы от механорецепторов легких определяют рефлекторную зависимость частоты и глубины дыхания от объема легких (рефлексы Брейера-Геринга). При растяжении легких возбуждаются рецепторы растяжения, которые посылают по блуждающему нерву импульсы, активирующие нейроны дыхательного центра, которые тормозят инспираторные нейроны. Когда возбуждение тормозных нейронов достигает определенного уровня, вдох прекращается и сменяется выдохом. В результате спадения легких возникает рефлекторный стимул (ослабление раздражения рецепторов растяжения, раздражение ирритантных рецепторов), ускоряющий смену выдоха вдохом. Рефлексы Брейера-Геринга обеспечивают увеличение частоты дыхания и МОВ при гиперпноэ. У животных после перерезки блуждающего нерва дыхание не прекращается, но становится реже и глубже. У человека частота спокойного дыхания не зависит от импульсов из легких, они участвуют в регуляции только усиленного дыхания. Значение ирритантных и J-рецепторов в регуляции обычного дыхания выяснено не полностью; импульсы обеих групп рецепто-

ров усиливают активность дыхательного центра, они участвуют в патогенезе одышки при пневмониях, отеке легких, бронхиальной астме. Раздражение рецепторов растяжения легких вызывает рефлекторное расширение бронхов, а раздражение ирритантных рецепторов – сужение.

3.1.4. Альвеолярная гиповентиляция

Альвеолярная гиповентиляция возникает в тех случаях, когда вентиляционный обмен газов в альвеолах оказывается недостаточным, снижаются парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе и напряжение кислорода в крови, оттекающей от альвеол, в результате чего уменьшаются насыщение гемоглобина кислородом и содержание его в артериальной крови. Наряду с этим обычно нарушается выведение из организма углекислого газа. Таким образом, первичными сдвигами газового состава, характеризующими альвеолярную гиповентиляцию, являются артериальная гипоксемия и артериальная гиперкапния.

В зависимости от степени нарушений газового состава крови дыхательную недостаточность (ДН) предложено делить на латентную (в покое у больного нет нарушений газового состава крови), парциальную (имеется гипоксемия без гиперкапнии в покое) и глобальную (гипоксемия в сочетании с гиперкапнией в покое). ДН разделяют также на первичную, связанную с поражением непосредственно аппарата внешнего дыхания, и вторичную, в основе которой лежат болезни и травмы других органов и систем.

Согласно патогенетической классификации, различают:

1. Центрогенную.
2. Нервномышечную.
3. Торакодифрагмальную.
4. Бронхо-легочную ДН, в которой выделяют:
 - обструктивную форму, обусловленную нарушением бронхиальной проводимости;
 - рестриктивную (ограничительную);
 - смешанную.
1. **Центрогенная ДН** – это изменения частоты, глубины и ритма дыхания, приводящие к нарушению газообмена вследствие угнетения центральной регуляции дыхания или повреждения дыхательного центра.

Этиология. Альвеолярная гиповентиляция развивается вследствие отклонений в афферентной системе регуляции дыхания (т. е. имеет рефлекторную природу) или патогенных действий на дыхательный центр.

Основные этиологические факторы:

- гипокапния;
- метаболический алкалоз;
- декомпенсированный метаболический ацидоз;
- гипероксия;
- артериальная гипертензия;
- болевые ощущения при дыхании;
- раздражающие и токсические примеси воздуха (аммиак, хлор);

- отравления снотворными и наркотическими средствами;
- повышение внутричерепного давления (опухоли, воспаление, черепно-мозговая травма);
- отек мозга;
- интоксикации;
- коматозные состояния;
- поражения мозга (воспалительные, дегенеративные, сосудистые, травматические).

Патогенез. Рефлекторные формы гипофункции дыхательного центра обусловлены недостаточностью возбуждающей афферентации от различных рецепторов, воспринимающих газовый состав крови и другие параметры внутренней среды организма. Существенное значение имеет также ослабление активирующих нисходящих влияний от высших отделов ЦНС и общее снижение тонуса ретикулярной формации ствола мозга. Так, гипокапния при искусственной или произвольной гипервентиляции сопровождается временным отсутствием ритмической активности дыхательного центра после прекращения гипервентиляции. Преходящие гиповентиляционные состояния возникают при негазовом алкалозе, при значительном повышении АД. Ослабление активности дыхательного центра во время глубокого сна также связано с уменьшением притока возбуждающей афферентации и снижением тонуса ретикулярной формации. Этот механизм лежит в основе подавления дыхания некоторыми снотворными и наркотическими средствами.

Рефлекторная гиповентиляция может возникать в результате усиления тормозной афферентации, поступающей в дыхательный центр от рецепторов верхних дыхательных путей при их резком раздражении содержащимися в воздухе примесями (пары аммиака, дым и т. п.), а также при болевых ощущениях при дыхании (например, при переломах ребер, плеврите, межреберной невралгии). Такого рода рефлекторное торможение дыхания, носящее по своей природе характер защитных рефлексов, может приводить к резкому ограничению дыхательных экскурсий или к полному апноэ, создавая угрозу острой асфиксии.

Более выраженные нарушения вентиляции рефлекторной природы возникают при различных тяжелых патологических процессах (например, массивных механических травмах, ожогах, висцеральных повреждениях, некоторых интоксикациях), сопровождающихся сильным болевым раздражением разнообразных рецепторов, связанных с дыхательным центром. Возникающий при этом мощный неупорядоченный поток афферентации может привести к значительной дезорганизации дыхательного акта.

Гиповентиляция центрального характера может быть связана с нарушениями самого дыхательного центра (кровоизлияния, отеки, опухоли мозга), воспалительными процессами, локальными нарушениями кровоснабжения и дистрофическими процессами в стволовой

части мозга, токсическими влияниями на дыхательный центр, общим охлаждением организма, гипоксией.

Основные проявления и диагностика:

- брадипноэ;
- полипноэ;
- гиперпноэ;
- апноэ;
- периодическое дыхание;
- апнейстическое дыхание;
- гаспинг-дыхание;
- одышка;
- кашель и чихание.

Брадипноэ – это редкое дыхание. Механизмы связаны с изменениями характера нервной импульсации, идущей от различных рецепторов к дыхательному центру, или с первичным нарушением деятельности самих дыхательных нейронов.

Рефлекторное уменьшение частоты дыхания может наблюдаться при повышении артериального давления (рефлекс с барорецепторов дуги аорты и сонной пазухи), при гипероксии (вследствие выключения «гипоксического драйва» – периодического возбуждения хеморецепторов, чувствительных к понижению напряжения молекулярного кислорода в артериальной крови).

Угнетение дыхательного центра возможно при длительной тяжелой гипоксии (в условиях разреженной атмосферы, при недостаточности кровообращения и др.), при воздействии веществ, обладающих наркотическим действием, при некоторых органических поражениях головного мозга (воспаление, нарушение мозгового кровообращения, отек и др.) и функциональных расстройствах центральной нервной системы (невроз, истерические реакции). Во всех этих случаях редкое дыхание сопровождается уменьшением его глубины, что приводит к снижению альвеолярной вентиляции и развитию недостаточности дыхания.

Полипноэ, или тахипноэ – частое поверхностное дыхание. В основе развития полипноэ лежит рефлекторная перестройка работы дыхательного центра. У человека полипноэ может наблюдаться при лихорадке, при функциональных нарушениях центральной нервной системы (истерия), при поражении легких (ателектаз, пневмония, застойные явления в легких).

Кроме того, к развитию полипноэ может привести боль, локализуемая в областях тела, участвующих в дыхательном акте (грудная клетка, брюшная стенка, плевра). Боль приводит к ограничению глубины дыхания и увеличению его частоты (щадящее дыхание).

Полипноэ снижает эффективность дыхания, так как при этом значительно уменьшается эффективный дыхательный объем и вентилируется, в основном, мертвое пространство.

Гиперпноэ, или глубокое частое дыхание, в физиологических условиях возникает как реакция дыхательной системы, направленная на приведение вентиляции легких в соответствие с потребностями усилившегося

обмена веществ, например, во время мышечной работы. При этом улучшается оксигенация крови и поддерживается кислотно-основное равновесие в организме выведением избыточного количества CO_2 .

Механизмы: импульсы с мышц и суставов вызывают активизацию облегчающей системы сетчатого образования продолговатого мозга, что повышает возбудимость центра вдоха. В этих условиях даже обычные по силе рефлекторные и гуморальные стимулы вызывают более мощные разряды нейронов центра вдоха.

Гиперпноэ развивается также при гипоксии, анемии, метаболическом ацидозе вследствие интенсивной рефлекторной и гуморальной стимуляции дыхательного центра.

Крайняя степень возбуждения дыхательного центра проявляется в виде дыхания Куссмауля, которое чаще всего наблюдается у больных в состоянии диабетической комы. Оно представляет собой шумное учащенное дыхание, при котором после глубокого вдоха следует усиленный выдох с активным участием экспираторных мышц.

Апноэ дословно переводится как отсутствие дыхания, но обычно этим словом обозначают временную остановку дыхания. Апноэ может привести к нарушению газообмена в организме, тяжесть которого зависит от частоты возникновения и продолжительности остановки дыхания.

Остановка дыхания может быть связана с уменьшением рефлекторной или гуморальной стимуляции дыхательного центра. Например, апноэ возникает после пассивной гипервентиляции у животного или человека под наркозом вследствие уменьшения в артериальной крови напряжения CO_2 и прекращается тотчас же, как только содержание CO_2 нормализуется.

При быстром повышении артериального давления, например, при введении в кровь адреналина, также наблюдается апноэ (рефлекс с барорецепторов). Часто повторяющееся апноэ, нарушающее обычный ритм дыхания, может быть связано со снижением возбудимости нейронов дыхательного центра (гипоксия, интоксикация, органические поражения головного мозга).

Периодическим дыханием называется такое нарушение ритма дыхания, при котором периоды дыхания чередуются с периодами апноэ. Существует два типа периодического дыхания – дыхание Чейна-Стокса и дыхание Биота.

Дыхание Чейна-Стокса характеризуется нарастанием амплитуды дыхания до выраженного гиперпноэ, а затем уменьшением ее до апноэ, после которого опять наступает цикл дыхательных движений, заканчивающийся также апноэ.

Циклические изменения дыхания у человека могут сопровождаться помрачением сознания в периоде апноэ и нормализацией его в периоде увеличения вентиляции. Артериальное давление при этом также колеблется, как правило, повышаясь в фазе усиления дыхания и понижаясь в фазе его ослабления.

В большинстве случаев дыхание Чейна-Стокса является признаком гипоксии головного мозга. Оно может возникать при недостаточности сердца, заболеваниях мозга и его оболочек, уремии. Некоторые лекарственные препараты (например, морфин) также могут вызывать дыхание Чейна-Стокса. Его можно наблюдать у здоровых людей на большой высоте (особенно во время сна), у недоношенных детей, что, по-видимому, связано с несовершенством нервных центров.

Патогенез: клетки коры большого мозга и подкорковых образований вследствие гипоксии угнетаются – дыхание останавливается, сознание исчезает, угнетается деятельность сосудодвигательного центра. Однако хеморецепторы при этом еще способны реагировать на происходящие изменения содержания газов в крови. Резкое усиление импульсации с хеморецепторов, наряду с прямым действием на центры высокой концентрации углекислоты и стимулами с барорецепторов вследствие снижения артериального давления, оказывается достаточным, чтобы возбудить дыхательный центр – дыхание возобновляется. Восстановление дыхания ведет к оксигенации крови, уменьшающей гипоксию головного мозга и улучшающей функцию нейронов сосудодвигательного центра. Дыхание становится глубже, сознание проясняется, повышается артериальное давление, улучшается наполнение сердца. Увеличивающаяся вентиляция ведет к повышению напряжения кислорода и понижению напряжения углекислоты в артериальной крови. Это, в свою очередь, приводит к ослаблению рефлекторной и химической стимуляции дыхательного центра, деятельность которого начинает угасать – наступает апноэ.

Дыхание Биота наблюдается при тяжелых повреждениях головного мозга (травмы, кровоизлияния, менингиты, энцефалиты, опухоли), сопровождающихся тяжелой гипоксией продолговатого мозга. При этой форме диспноэ каждый дыхательный период включает от 5 до 8 дыхательных циклов, имеющих постоянную амплитуду и период апноэ, длительность которого широко варьирует. По мере утяжеления процесса периоды апноэ удлиняются.

Апнейстическое дыхание характеризуется судорожным непрекращающимся усилием вдохнуть, изредка прерываемым выдохом.

Апнейстическое дыхание в эксперименте наблюдается после перерезки у животного обоих блуждающих нервов и мозгового ствола между пневмотаксическим (в ростральной части моста) и апнейстическим центрами (в средней и каудальной части моста). Полагают, что апнейстический центр обладает способностью возбуждать инспираторные нейроны, которые периодически тормозятся импульсами с блуждающего нерва и пневмотаксического центра.

Гаспинг-дыхание – это единичные, редкие, убывающие по силе «вздохи», которые наблюдаются при агонии, например, в заключительной стадии асфиксии. Такое дыхание называется также терминальным или аго-

нальным. Обычно «вздохи» возникают после временной остановки дыхания (терминальной паузы). Появление их, возможно, связано с возбуждением клеток, находящихся в каудальной части продолговатого мозга, после выключения функции вышерасположенных отделов мозга.

Одышка. При недостаточности дыхания и некоторых других патологических процессах у человека может возникнуть ощущение недостатка воздуха и связанная с ним потребность усилить дыхание. Это явление носит название одышки, или диспноэ. Испытывая ощущение недостатка воздуха, человек не только непроизвольно, но и сознательно увеличивает активность дыхательных движений, стремясь избавиться от тягостного ощущения, которое и является самым существенным отличием диспноэ от других видов нарушения регуляции дыхания (гиперпноэ, полипноэ). Поэтому у человека в бессознательном состоянии одышки не бывает.

У здорового человека одышка может возникнуть во время выполнения тяжелой мышечной работы, если эта работа сопряжена с большими усилиями, достигающими предела его физических возможностей.

При дыхательной недостаточности одышку могут вызвать следующие процессы:

- недостаточная оксигенация крови в легких (снижение парциального давления молекулярного кислорода во вдыхаемом воздухе, нарушение легочной вентиляции и кровообращения в легких);
- нарушение транспорта газов кровью (анемия, недостаточность кровообращения);
- затруднение движений грудной клетки и диафрагмы;
- ацидоз;
- повышение обмена веществ;
- функциональные и органические поражения центральной нервной системы (сильные эмоциональные воздействия, истерия, энцефалит, нарушения мозгового кровообращения).

Факторы, вызывающие диспноэ при различных патологических процессах, весьма многочисленны. Одышка возникает в случае преобладания возбуждающих вдыханий над угнетающими или повышения чувствительности к ним дыхательного центра. Важнейшими из этих влияний являются следующие.

1. Возбуждение рецепторов, стимулирующих центр вдоха, которые активизируются при уменьшении объема легочных альвеол.
2. Возбуждение рецепторов интерстициальной ткани легких (J-рецепторов). Вблизи капиллярных сосудов малого круга кровообращения в толще интерстициальной ткани легких существуют рецепторы, которые возбуждаются при увеличении объема интерстициальной жидкости в стенках альвеол. Повышение активности этих рецепторов также сопровождается возбуждением центра вдоха. Все патологические процессы, ведущие к застойным яв-

нениям в легких (пневмония, недостаточность сердца), приводят к длительному возбуждению J-рецепторов и повышенной стимуляции дыхательных нейронов.

3. Рефлексы с дыхательных путей – присутствие раздражающих частиц в дыхательных путях (бронхит, пневмония, бронхиальная астма и другие заболевания, связанные с наличием слизи, экссудата или транссудата в бронхах и альвеолах).
4. Рефлексы с барорецепторов аорты и сонной пазухи. Эти рефлексы включаются в патогенез одышки при кровопотере, шоке, коллапсе.
5. Рефлексы с хеморецепторов аорты и сонной пазухи. При снижении в крови напряжения O_2 , повышении напряжения CO_2 или же увеличении концентрации ионов водорода происходит усиленное возбуждение рецепторов, заложенных в аортальном и каротидном тельцах, и, как следствие, – усиленное возбуждение центра вдоха. Этот механизм играет большую роль в развитии одышки при ацидозе, недостаточности дыхания, при анемии и т. д.
6. Непосредственная стимуляция нейронов дыхательного центра. В продолговатом мозге имеются хеморецепторы, избирательно чувствительные к углекислому газу, сильное возбуждение которых при гиперкапнии тоже способствует развитию одышки.
7. Рефлексы с дыхательных мышц. Ощущение недостаточности дыхания может возникнуть при чрезмерном растяжении межреберных мышц и сильном возбуждении рецепторов растяжения, импульсация с которых поступает в высшие отделы головного мозга. Этот механизм включается во время выполнения тяжелой физической работы, требующей значительного напряжения инспираторных мышц для обеспечения соответствующей вентиляции, а также при уменьшении эластичности легких, сужении верхних дыхательных путей. В эксперименте такая одышка возникает у испытуемых при дыхании через маску в плотно облегающей одежде, стесняющей движения грудной клетки.
8. Стимуляция дыхательного центра продуктами собственного метаболизма. Речь идет о накоплении углекислоты, кислых продуктов обмена и снижении давления кислорода непосредственно в нервных центрах вследствие нарушения мозгового кровообращения (спазм или тромбоз сосудов головного мозга, отек мозга, коллапс).

Дыхание при одышке, как правило, частое и глубокое. Усиливается как вдох, так и выдох, который теперь носит активный характер и совершается при участии экспираторных мышц. Однако в некоторых случаях может преобладать либо вдох, либо выдох, и тогда говорят об инспираторной (усилен вдох) или экспираторной (усилен выдох) одышке. Инспираторная одышка наблюдается, например, в первой стадии асфиксии, при

общем возбуждении центральной нервной системы, при физической нагрузке у больных с недостаточностью кровообращения, при пневмотораксе. Экспираторная одышка встречается реже и возникает главным образом при бронхиальной астме, эмфиземе, когда при выдохе увеличивается сопротивление току воздуха в нижних дыхательных путях.

Если одышка вызвана препятствием для прохождения воздуха в верхних дыхательных путях, то наблюдается стенотическое дыхание.

2. Нервно-мышечная ДН – это гиповентиляция, развивающаяся вследствие повреждения нервно-мышечного аппарата, что приводит к нарушениям дыхательных экскурсий грудной клетки.

Этиология. Характер и степень нарушения внешнего дыхания зависят от топографии патологического процесса. Различают следующие причины расстройства функции дыхательных мышц:

- повреждения мотонейронов спинного мозга (травма, опухоли, полиомиелит, сирингомиелия);
- поражения двигательных нервов (воспаление, авитаминоз, травма);
- поражения нервно-мышечных синапсов (ботулизм, миастения, столбняк, отравление курареподобными препаратами, гипокалиемия);
- воспаление и дистрофия дыхательных мышц.

Патогенез. Тяжелые формы альвеолярной гиповентиляции обусловлены нарушением проведения возбуждения в периферических нервно-мышечных синапсах, по стволам межреберных и диафрагмальных нервов, бульбоспинальным проводящим путям, а также патологическими изменениями мотонейронов шейного и верхнегрудного отделов спинного мозга. Функция дыхательной мускулатуры может резко нарушаться при системных нарушениях медиаторного обмена, приводящих к стойкому снижению лабильности нервно-мышечных синапсов (например, при миастении).

Расстройства иннервации дыхательной мускулатуры наряду с ослаблением дыхательных экскурсий могут приводить к нарушению синхронности сокращений мышц-синергистов вплоть до полной дезинтеграции дыхательного цикла. В зависимости от локализации, характера и степени поражения возможны односторонние нарушения глубины дыхания, дискоординация верхне- и нижнегрудных отделов дыхательной мускулатуры, «парадоксальность» отдельных компонентов дыхательного акта, препятствующая его нормальному осуществлению (например, при параличе диафрагмы). При распространенном параличе дыхательной мускулатуры самостоятельное дыхание становится вообще невозможным и больных приходится переводить на временное (например, при так называемой остаточной кураризации после хирургических операций, проведенных с применением миорелаксантов, при заболевании полиомиелитом) или постоян-

ное (сирингомиелия, высокие травмы спинного мозга) искусственное дыхание.

Резко выраженная гиповентиляция вплоть до асфиксии может возникнуть не только при параличе, но и при длительных спастических состояниях дыхательных мышц, обычно наблюдаемых при общих судорогах скелетной мускулатуры (отравление судорожными ядами, столбняк).

Основные проявления и диагностика. Гиповентиляция обусловлена значительным уменьшением дыхательного объема и жизненной емкости легких.

3. Торакодифрагмальная ДН – это гиповентиляция, обусловленная нарушением целостности грудной клетки и плевральной полости, а также их подвижности.

Этиология

1. Патология грудной клетки (перелом и деформация ребер, кифосколиоз, болезнь Бехтерева, окостенение ребер хрящей, рахит, туберкулезный спондилит).
2. Высокое стояние диафрагмы (парез желудка и кишечника, асцит, ожирение).
3. Распространенные плевральные сращения.
4. Гидро-, гемо-, пневмоторакс.
5. Повреждение диафрагмального нерва.

Патогенез. Все патологические процессы, ограничивающие экскурсии грудной клетки и подвижность диафрагмы, уменьшают растяжение легких, снижая альвеолярную вентиляцию и нарушая газообмен. Нарушение целостности плевральной полости расстраивает биомеханику дыхания, так как в этих условиях не обеспечивается создание постоянного транспульмонального давления, которое поддерживает легкое в расправленном состоянии. При попадании атмосферного воздуха в плевральную полость транспульмональное давление снижается, а легкое спадается. Важным патогенным фактором может явиться сдавление легкого выпотом, а также кровью и воздухом при гидро-, гемо- или пневмотораксе.

Первичные нарушения дыхательных движений могут быть обусловлены различного рода травмами грудной клетки или дефектами в ее костно-хрящевом аппарате, чаще всего представляющими собой последствия заболеваний, перенесенных в детском возрасте (рахит, туберкулезный спондилит и др.). Определенную роль могут также играть врожденные дефекты строения тела. Нарушение дыхательных экскурсий в виде поверхностного учащенного дыхания наблюдается в связи с чрезмерным окостенением реберных хрящей и малой подвижностью связочно-суставного аппарата грудной клетки. При поражении п. frenicus возникают парадоксальные движения диафрагмы: вверх – при вдохе, вниз – при выдохе (диссоциированное дыхание). При клонических судорогах мышц диафрагмы появляется икота, во время которой воздух втягивается в легкие. Икота – рефлекс на раздражение афферентных окончаний в диафрагме или органах брюшной полости. В некоторых случаях дыхательные экскурсии могут быть затруднены внешними воздействиями механического характе-

ра (сдавление тяжелыми предметами, землей, песком при различных катастрофах).

Основные проявления:

- уменьшение дыхательного объема;
- уменьшение жизненной емкости легких;
- парадоксальное дыхание;
- икота.

4. **Бронхолегочная ДН** возникает при патологических процессах в легких и дыхательных путях.

Рестриктивная форма обусловлена нарушением вентиляции вследствие уменьшения дыхательной поверхности легких.

Этиология:

- воспалительные процессы;
- гипертензия малого круга;
- интерстициальный отек;
- внутриальвеолярный отек;
- дефицит сурфактанта;
- ателектаз;
- фиброз;
- поражение висцеральной плевры и повышенное кровенаполнение легких.

Патогенез:

- уменьшение дыхательной поверхности легких;
- уменьшение эластичности легких.

Эластичность легочной ткани зависит в значительной мере от легочного интерстиция, состоящего из коллагена (60-70%), эластина (25-30%), гликозаминогликанов (около 1%) и фибронектина (0,5%). Основу эластических волокон составляет белок эластина, при разрушении которого под действием фермента эластазы теряются эластические свойства легочной ткани. Они могут восстановиться при ресинтезе эластина, если этот процесс не будет тормозиться действием различных вредных факторов – от табачного дыма и микробных токсинов до старения и нарушения питания.

Фибронектин, несмотря на низкое содержание в интерстиции, выполняет важные функции: сцепление клеток альвеолярного эпителия и их интеграцию с капиллярами, обеспечение опсонинной активности (неспецифический иммунитет). Повреждение белков интерстиция ведет к рестриктивным расстройствам, как острым (например, при СОПЛ), так и хроническим (например, при эмфиземе легких).

Особую роль в возникновении рестриктивного механизма ДН играет повреждение сурфактантной системы легких, которая обеспечивает оптимальные условия для механической функции альвеол.

Сурфактантная система легких. Сурфактант – вещество, меняющее силу поверхностного натяжения. Молекулы различных сурфактантных веществ имеют по крайней мере две характерные черты:

- длинные углеводородные цепи, направленные наружу и обеспечивающие создание несмачиваемой (гидрофобной) поверхности;
- четвертичный ион азота с положительным зарядом, активно соединяющийся с любой отрица-

тельно заряженной поверхностью, например с легочной мембраной.

Сурфактант, выстилающий внутреннюю поверхность альвеолы, предназначен, в частности, для того, чтобы снизить поверхностное натяжение и обеспечить несмачиваемость поверхности. Основу сурфактанта составляют фосфолипид дипальмитоловый лецитин (45%), ненасыщенный фосфатидилхолин (25%), холестерол (10%) и белки (5-10%). Удельная активность сурфактантного слоя тем выше, чем он плотнее, т. е. при минимальных объемах альвеол после выдоха. Чем больше объем легких, тем ниже удельная активность сурфактанта и, следовательно, выше силы поверхностного натяжения, стремящиеся уменьшить объем альвеолы и активировать выдох. После выдоха, когда объем легких минимален, поверхностное натяжение ослаблено высокой активностью сурфактанта, и для раскрытия альвеол требуется меньшее транспульмональное давление, чем если бы сурфактанта не было. Поверхностное натяжение альвеолярного слоя жидкости меняется в ходе дыхательного цикла от 0-5 дин/см в начале вдоха до 50-70 дин/см в конце его.

Таким образом, основная, хотя и не единственная роль сурфактантной системы легких – предупреждение спадения альвеол при низких легочных объемах, снижение транспульмонального давления и мышечных усилий при вдохе и повышение эластической тяги при максимальных объемах перед выдохом.

Сурфактант вырабатывается альвеолярными клетками II типа. Период его полураспада – несколько часов. Сурфактант постоянно образуется и разрушается, и его продукция – один из наиболее высокоэнергетических процессов в легких. Дипальмитоловый лецитин является фосфолипопротеидом. Жирные кислоты – составная часть фосфолипида – также синтезируются легкими, но могут быть получены и из крови. Другая важная часть сурфактантной системы, необходимая для гидратации и растекания дипальмитолового лецитина, – фосфатидилхолин – также синтезируются легкими.

Сурфактантная система легких не только регулирует поверхностное натяжение альвеол, но и улучшает альвеолокапиллярную диффузию газов и действует как противоотечный фактор. При недостатке сурфактанта возникают отек легких, ателектазирование, образование пены.

Продукция сурфактанта снижается при нарушении питания альвеолярной ткани, гипотермии, резких сдвигах метаболизма. Инактивация сурфактанта наблюдается при транссудации в альвеолы жидкости, аспирации, лаваже легких. Наиболее часто сопровождаются поражением сурфактантной системы легких СОПЛ, РДСВ, ателектаз.

Основные проявления рестриктивной формы дыхательной недостаточности:

- укорочение времени вдоха;

- отношение времени вдоха к общему времени дыхательного цикла меньше 0,43;
- снижение резервного объема вдоха;
- уменьшение ЖЕЛ;
- уменьшение ООЛ.

Обструктивная форма бронхолегочной недостаточности, как правило, сопровождается частичным или полным нарушением проходимости дыхательных путей.

Этиология

- обструкция инородным телом;
- отек слизистой дыхательных путей (аллергический, воспалительный, застойный);
- бронхоспазм;
- гиперсекреция бронхиальных желез;
- сдавление дыхательных путей (опухоль, загрудинный зоб).

Патогенез. Затруднение проходимости дыхательных путей связано с увеличением неэластического сопротивления потоку воздуха, что снижает вентиляцию как при физической нагрузке, так и в состоянии покоя. В инспираторную фазу просвет бронхов увеличивается, а в экспираторную снижается до такой степени, что могут полностью закрыться мелкие бронхиолы. Основные механизмы обструкции:

- увеличение неэластического сопротивления потоку воздуха;
- увеличение работы дыхания;
- неравномерное распределение в альвеолах вдыхаемого воздуха;
- рассогласование вентиляции с перфузией;
- увеличение мертвого пространства;
- гипоксемия;
- увеличение энергозатрат дыхательными мышцами;
- увеличение времени выделения углекислоты.

Основные проявления обструктивной формы дыхательной недостаточности:

- снижение динамических (скоростных) показателей – МВЛ, ФЖЕЛ₁;
- удлинение времени выдоха, его отношение ко времени вдоха больше 1,3;
- увеличение времени форсированного выдоха (до 4 с при умеренной, больше 10 с – при тяжелой обструкции);
- снижение индекса Тиффно.

Смешанная форма бронхолегочной дыхательной недостаточности (БЛДН) – это комбинации обструктивных и рестриктивных нарушений, которые в изолированном варианте в клинике не встречаются. По степени доминирования одного из них – уровню снижения объемных или динамических (скоростных) показателей – определяется ведущий механизм патологии вентиляции. Различают острое и хроническое течение смешанной формы БЛДН.

Острый вариант смешанной формы БЛДН – непременный спутник интерстициального и альвеолярного отека легких кардиогенного (сердечная астма) и токсического происхождения (СОПЛ).

Хронический вариант – это следствие хронического воспаления (преимущественно ХОБЛ), приводящее к эмфиземе и перибронхиальному фиброзу. Редукция сосудистой сети в участках легочной ткани, не способных к газообмену, сопровождается перераспределением кровотока. Неравномерность вентиляционно-перфузионных отношений является одним из важных элементов в патогенезе смешанной формы БЛДН. Перфузия слабовентилируемых зон ведет к артериальной гипоксемии, а избыточная вентиляция недостаточно перфузируемых зон обуславливает рост вентиляции мертвого пространства и задержку выделения CO_2 . Эти факторы играют основную роль в повышении давления в бассейне легочной артерии и развитии легочного сердца.

Хроническая гипоксия ведет к компенсаторному эритроцитозу, а соответственно – к повышению вязкости крови и нарушениям микроциркуляции, которые усугубляют вентиляционно-перфузионные несоответствия.

Механика дыхания

при бронхолегочной недостаточности

Механика дыхания изучает, каким образом преодолевается сопротивление грудной стенки и легочной ткани в процессе вдоха и выдоха. Это изучение реализуется измерением и сопоставлением давления, потоков и объемов, обеспечивающих обмен газов в легких.

Показателями, характеризующими механику в физике, являются единицы силы, массы, расстояния, сопротивления, работы, мощности, времени, скорости. Те же единицы используются и в механике дыхания, но сила приравнивается к давлению (т. е. отношение силы к единице площади), расстояние (путь) – к объему, а скорость – к изменению объема в единицу времени, т. е. к объемной скорости, или потоку.

Давление, обеспечивающее поступление какого-либо объема газа в альвеолы, должно преодолеть четыре вида сопротивления, которые в сумме составляют общее дыхательное сопротивление:

- *эластическое*, связанное с растяжением эластической ткани легкого;
- *деформационное* (вязкостное тканевое, или фрикционное), возникающее из-за перемещения неэластических структур легких и грудной стенки;
- *аэродинамическое* (вязкостное сопротивление дыхательных путей), относящееся к трению движущихся молекул газа друг об друга и о стенки дыхательных путей;
- *инерционное*, зависящее от массы тканей легких и грудной стенки с ее окружением и существующее как при покое (дыхательная пауза), так и при движении (вдох или выдох).

Три последних вида сопротивления вместе составляют *неэластическое* сопротивление дыхательной системы.

Тесты классической механики дыхания

Эластическое сопротивление, отражающее рестриктивные механизмы ДН, характеризуют:

- растяжимость легких, податливость (compliance) – изменение их объема в зависимости от транспульмонального давления (различие альвеолярного и плеврального); вместо плеврального давления измеряют внутрипищеводное, приближающееся к нему, а альвеолярное давление определяют в плетизмографе всего тела или методом прерывания потока;
- растяжимость грудной стенки – изменение объема легких в зависимости от трансторакального давления, т. е. разницы окружающего и плеврального давления (этот критерий характеризует механизм ДН, относящийся к патологии грудной стенки);
- растяжимость легких – грудной клетки – изменение объема легких в зависимости от трансреспираторного давления (разница окружающего и альвеолярного давления); очевидно, измерить растяжимость легких – грудной клетки проще, чем изолированно растяжимость каждого компонента, так как требуется измерение только внутрипищеводного давления;
- эластичность легких (elastance) – величина, обратная растяжимости, т. е. отношение давления к объему.

Все перечисленные величины могут измеряться в условиях статики (задержка дыхания) и динамики (в ходе вдоха и выдоха).

Неэластическое сопротивление характеризуют:

- аэродинамическое сопротивление дыхательных путей (airway resistance) – отношение динамического транспульмонального давления к объемной скорости (поток);
- проводимость дыхательных путей (conductance) – величина, обратная аэродинамическому сопротивлению;
- удельная проводимость дыхательных путей – проводимость по отношению к данному объему легких;

Три перечисленных выше критерия характеризуют *обструктивный* механизм ДН:

- гистерезис – связанное с деформационным сопротивлением различие в транспульмональном давлении при одинаковых объемах легких во время вдоха и выдоха; характеризует главным образом тканевое (деформационное) сопротивление;
- инерционное сопротивление (inertance) – давление, затрачиваемое на ускорение воздушного потока при вдохе и выдохе.

Усилия аппарата вентиляции, требующиеся для преодоления всех видов дыхательного сопротивления, характеризует работа дыхания – произведение силы на расстояние (т. е. транспульмонального давления на объем).

По так называемой дыхательной петле (кривая «давление – объем дыхательного цикла») могут быть вычислены и общая величина работы, и отдельно работа, затрачиваемая на преодоление эластического и неэластического сопротивления. Вычисляют также работу дыхания на 1 л вентилируемого объема.

При спокойном дыхании нормальная величина работы составляет 0,2-0,35 кгм/мин, причем работа, затрачиваемая на преодоление эластического сопротивления, составляет около 70%, неэластического – около 30% общей величины. Работа дыхания зависит от объема вентиляции и механических свойств легких и грудной клетки.

Показатели механики дыхания определяются методом пневмотахографии, когда в ходе дыхательного цикла синхронно регистрируются изменения объемной скорости дыхания, внутрипищеводного, внутриальвеолярного давления и связанных с ними величин.

Оценка зависимости «поток – объем максимального выдоха». При выполнении этого теста изменения объема в ходе максимального выдоха регистрируются и соотносятся не с изменением времени, как в спирограмме, а с изменениями объемной скорости (потока). Для этой цели компьютеризированный анализатор измеряет и регистрирует по одной координате объем, а по другой – соответствующий поток. В результате при максимальном вдохе и последующем форсированном выдохе до уровня ООЛ регистрируется петля, представляющая собой кривую зависимости «поток – объем максимального вдоха и выдоха». В первую очередь представляет интерес экспираторная часть кривой, в которой главными критериями являются величины максимального потока при выдохе до уровня 75, 50, 25% ЖЕЛ, оставшейся до конца выдоха ($МСВ_{75}$, $МСВ_{50}$ и $МСВ_{25}$), а также пиковая величина потока ($МСВ_{пик}$), достигнутая в ходе выдоха. Чем меньше объем легких, тем ниже поток, который в ходе выдоха неуклонно снижается. При больших легочных объемах, т. е. в начале выдоха, $МСВ_{пик}$ и $МСВ_{75}$ зависят главным образом от развиваемого мышечного усилия. В ходе дальнейшего выдоха плевральное давление растет, суживая дыхательные пути и ограничивая поток через них. В ТРД давление вне и внутри дыхательных путей выравнивается и поток в них ограничивается. Доказано, что в связи с наличием ТРД для каждого легочного объема ниже 70% ЖЕЛ существует максимально возможный поток, который не может быть превышен, какое бы мышечное усилие при этом не развивалось. Кривая ПОМВ отражает именно такие условия, когда он становится независимым от мышечного усилия и плеврального давления, а связан лишь с тонусом и общей площадью поперечного сече-

ния дыхательных путей в ТРД, т. е. характеризует проходимость дыхательных путей.

При объемах легких в 75-50% ЖЕЛ ТРД располагаются в области сегментарных бронхов, но к концу выдоха, когда до уровня ООЛ остается около 25% ЖЕЛ, ТРД смещаются в мелкие дыхательные пути диаметром около 2 мм. Следовательно, $МСВ_{25}$ является критерием проходимости мелких дыхательных путей, которые вовлекаются в обструктивный процесс в первую очередь.

Измеряют также среднеэспираторную скорость ($МСВ_{75-25}$), поток в самом конце выдоха и др.

Общепринятые спирографические тесты – измерения объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) – отражают главным образом явления, наблюдающиеся в начальной, зависящей от усилия, части форсированного выдоха, и поэтому не могут устанавливать раннее вовлечение в процесс мелких дыхательных путей. Поскольку мелкие дыхательные пути дают менее 20% общего аэродинамического сопротивления, то даже если их сопротивление увеличивается в 2-3 раза, общее сопротивление может оставаться в пределах нормы. Именно поэтому мелкие дыхательные пути называют немой зоной легких: они могут быть вовлечены в обструктивный процесс, не проявляя это ни клиническими симптомами, ни результатами распространенных функциональных исследований. Это один из главных доводов в пользу анализа кривой ПОМВ как важнейшего теста для ранней диагностики поражения мелких дыхательных путей при различных заболеваниях легких, ведущих к ДН.

Критерии бронхиальной обструкции

Общепринятыми методами регистрации бронхиальной обструкции являются спирометрия и пневмотахометрия, проведенные во время форсированного эспираторного маневра. Основным критерием, определяющим хроническое ограничение воздушного потока, или хроническую обструкцию, является падение показателя $ОФВ_1$ до уровня, составляющего менее 80% от должных величин. Обладая высокой степенью воспроизводимости, этот параметр позволяет документально зарегистрировать у пациента наличие обструкции и в дальнейшем мониторировать состояние бронхиальной проходимости и ее вариабельность. Бронхиальная обструкция считается хронической, если она регистрируется при проведении повторных спирометрических исследований как минимум 3 раза в течение одного года, несмотря на проводимую терапию.

Для ранней диагностики более эффективно исследование парциальной кривой «поток-объем».

Показатели легочной вентиляции

1. ЧДД – частота дыхательных движений в минуту при спокойном дыхании.
2. МОД – минутный объем дыхания = $ДО \times ЧДД$ – величина общей вентиляции в минуту при спокойном дыхании. Если МОД превышает должную величину,

определяемую уровнем метаболизма, то говорят об общей гипервентиляции. В обратном случае говорят об общей гиповентиляции.

3. $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1 секунду. Как и при выполнении пробы ЖЕЛ, требуется сделать максимально глубокие вдох и выдох, но в отличие от пробы ЖЕЛ выдох делается с максимальной скоростью.

4. ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

При обструктивных заболеваниях неомогенность механических свойств легких обуславливает разную скорость выхода газа из различных участков легкого. Это приводит к изменению формы кривой ФЖЕЛ. Поскольку скорость выдоха, особенно форсированного, определяется проходимостью воздухоносных путей, то эта проба, в первую очередь, выявляет обструктивные нарушения.

Индекс Вотчала-Тиффно = $ОФВ_1 / ЖЕЛ \times 100\%$ в норме составляет 70-80%. Индекс уменьшается при обструктивном синдроме, когда скорость выдоха замедляется (уменьшается $ОФВ_1$) при относительно незначительном снижении ЖЕЛ. При рестриктивном синдроме за счет пропорционального уменьшения всех легочных объемов ($ОФВ_1$ и ЖЕЛ) индекс Тиффно не изменяется или даже увеличивается (относительно более быстрый выдох малого объема, имеющегося в легких).

$ОФВ_1$ отражает главным образом скорость выдоха в начальной и средней его части и не зависит от скорости в конце форсированного выдоха.

Для более точной диагностики и выбора лечения необходимо определить наличие и выраженность обратимого и необратимого компонентов бронхиальной обструкции.

Обратимость обструкции

Для определения обратимости обструкции используют пробы с ингаляционными бронходилататорами, оценивая их влияние на показатели кривой «поток-объем» главным образом на $ОФВ_1$. Бронходилатационный ответ зависит от фармакологической группы бронхолитика, путей его введения и техники ингаляции. Факторами, влияющими на бронходилатационный ответ, являются: назначаемая доза; время, прошедшее после ингаляции; бронхиальная лабильность во время исследования; исходное состояние легочной функции; воспроизводимость сравниваемых показателей; погрешности исследования.

Бронходилатационные тесты:

выбор назначаемого препарата и дозы

В качестве бронходилатационных препаратов при проведении тестов у взрослых рекомендуется назначать: – β_2 -агонисты короткого действия (начиная с минимальной дозы до максимально допустимой: фенотерол – от 100 до 800 мкг; сальбутамол – от 200 до 800 мкг, тербуталин – от 250 до 1000 мкг) с из-

мерением бронходилатационного ответа через 15 мин;

- *антихолинергические препараты*: в качестве стандартного препарата рекомендуется использовать ипратропиума бромид (начиная с минимальных доз – 40 мкг, до максимально возможных – 80 мкг) с измерением бронходилатационного ответа через 30-45 мин.

Возможно проведение бронходилатационных тестов с назначением более высоких доз препаратов, которые ингалируют через небулайзеры. Повторные исследования $ОФВ_1$ в этом случае следует проводить после ингаляции максимально допустимых доз: через 15 мин после ингаляции 0,5-1,5 мг фенотерола (или 2,5-5 мг сальбутамола или 5-10 мг тербуталина) или через 30 мин после ингаляции 500 мкг ипратропиума бромида.

Во избежание искажения результатов и для правильного выполнения бронходилатационного теста необходимо отменить проводимую терапию в соответствии с фармакокинетическими свойствами принимаемого препарата (β_2 -агонисты короткого действия – за 6 ч до начала теста, длительно действующие β_2 -агонисты – за 12 ч, пролонгированные теофиллины – за 24 ч).

Прирост $ОФВ_1$ более, чем на 15% от исходных показателей условно принято характеризовать как обратимую обструкцию. Следует подчеркнуть, что нормализации $ОФВ_1$ в тесте с бронходилататорами у больных ХОБЛ практически никогда не происходит. В то же время отрицательные результаты в тесте с бронхолитиками (прирост < 15%) не исключают увеличения $ОФВ_1$ на большую величину в процессе длительного адекватного лечения. После однократного теста с β_2 -агонистами примерно у 1/3 пациентов ХОБЛ происходит существенное увеличение $ОФВ_1$, у остальных обычно это наблюдается после серии тестов.

Нарушение диффузионной способности легких

Исследование диффузии применяется для выявления поражения легочной паренхимы вследствие эмфиземы.

При эмфиземе показатели диффузионной способности легких – $DLCO$ и ее отношения к альвеолярному объему $DLCO/V_a$ снижены главным образом вследствие деструкции альвеолярно-капиллярной мембраны, уменьшающей эффективную площадь газообмена. Однако снижение диффузионной способности легких на единицу объема (т. е. площади альвеолярно-капиллярной мембраны) может быть компенсировано возрастанием общей емкости легких. Обычно диффузионная способность при наличии симптомов обструкции снижена, что означает присоединение эмфиземы.

Газы крови

ХОБЛ сопровождается нарушением вентиляционно-перфузионных соотношений, что приводит к *артериальной гипоксемии*. Кроме того, вентиляционная дыхательная недостаточность приводит к *гиперкапнии*. Наступающий газовый ацидоз компен-

сируется повышенной продукцией бикарбоната, что позволяет поддерживать относительно нормальный уровень pH.

Благодаря хорошей воспроизводимости и простоте измерения, $ОФВ_1$ в настоящее время является общепринятым показателем для оценки степени обструкции. На основе этого показателя определяется и степень тяжести ХОБЛ. Легкая степень тяжести – $ОФВ_1 > 70\%$ должных величин, средняя – 50-69%; тяжелая степень – <50%.

Исследования с физической нагрузкой

В начальных стадиях заболевания нарушения диффузионной способности и газового состава крови в покое могут отсутствовать, а проявляться только при физической нагрузке. Для объективизации и документирования степени снижения толерантности к нагрузке существуют различные методы.

Для дозирования физической нагрузки используют велоэргометры, тредмилы. В качестве критерия физической толерантности можно рекомендовать величину дистанции, пройденной пациентом за определенное время (шаговая проба).

При проведении *шестиминутной шаговой пробы* больной должен пройти как можно большую дистанцию за 6 мин, после чего пройденное расстояние регистрируется. Проведение теста следует сопровождать мониторингом насыщения крови кислородом, используя пульсоксиметрию. Обычно больной с показателем $ОФВ_1$ около 1 литра или 40% от должного проходит за 6 мин около 400 м. Показатели 6-минутного теста очень вариабельны и зависят в значительной степени от эмоционального состояния и мотивации. Этот метод является наиболее простым средством для индивидуального наблюдения и мониторингирования течения заболевания.

Проба с физической нагрузкой используется в случаях, когда выраженность одышки не соответствует снижению $ОФВ_1$. Она используется также для отбора больных на реабилитационные программы.

3.1.5. Альвеолярная гипервентиляция

Альвеолярная гипервентиляция возникает в тех случаях, когда минутный объем вентиляции превышает потребности организма в газообмене. Это может быть обусловлено неадекватным усилением деятельности дыхательного центра в результате органических поражений головного мозга (воспаления, опухоли), невротических состояний, чрезмерных возбуждающих рефлекторных влияний на дыхательный центр с различных рецепторов (температурных, барорецепторов, хеморецепторов каротидных клубочков и др.) и непосредственным влиянием на мозговые структуры некоторых химических агентов (дыхательных аналептиков центрального действия, микробных токсинов и др.). К гипервентиляционным состояниям принято также относить случаи усиления дыхания, вызванного понижением парциального давления кислорода во вдыхае-

мом воздухе. Кратковременная гипервентиляция возникает при произвольном форсировании дыхания.

Гипервентиляция приводит к повышению парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе, увеличению напряжения кислорода в плазме артериальной крови и снижению в ней напряжения двуокиси углерода.

3.2. Нарушения перфузии

3.2.1. Регуляция легочного кровотока

В легкие кровь поступает по системе легочных (малый круг кровообращения) и бронхиальных (большой круг кровообращения) сосудов. При этом на артериальную кровь приходится 600 мл, на венозную кровь – 200 мл. Среднее время прохождения крови через малый круг кровообращения у человека равно 4,5-5 с. В состоянии покоя в сосудах легких находится 500 мл крови (10% ОЦК; 55% этого объема приходится на левое легкое), из них 80-120 мл – в артериальном русле. Объем легочных капилляров равен 120-140 мл (у человека с массой тела 70 кг), поверхность сосудистого русла в среднем составляет 70 м² (100 м² – на высоте вдоха, 30 м² – в конце выдоха).

В легочных сосудах сопротивление кровотоку в 10-15 раз меньше, чем в сосудах других тканей вследствие относительно меньшей толщины сосудистой стенки. Большая растяжимость стенок легочных сосудов обеспечивает незначительные изменения давления в сосудах малого круга кровообращения при значительных расстройствах в нем кровотока или изменении объема притекающей крови. При увеличении перфузии легких пассивно снижается легочное сопротивление и увеличивается объем сосудистого русла. Движущей силой легочного кровотока является разность давлений в правом желудочке и левом предсердии, главным регулирующим механизмом – легочное сосудистое сопротивление. Многочисленные рецепторы, расположенные в легочных сосудах, обеспечивают рефлекторную регуляцию перфузии легких.

Давление в сосудистой сети легких зависит от давления в левых отделах сердца и составляет в среднем в артериях – 15-25 мм рт. ст., в венах – 9-15 мм рт. ст. Некоторое увеличение давления в легочной артерии происходит при пятикратном увеличении объема крови в легких. Давление в сосудах легких может изменяться в зависимости от тонуса бронхов. При бронхоспазме появляются признаки легочной гипертензии. Величины давления в сосудах малого круга кровообращения и правых отделов сердца у человека в состоянии покоя представлены в табл. 2.

Микроциркуляторное русло представлено сетью капилляров двух видов – широких (диаметр 20-40 мкм) и узких (диаметр 4-12 мкм). Широкие капилляры образуют крупные петли и способны одномоментно вмещать до пяти эритроцитов. Узкие капилляры формируют мелкопетлистую капиллярную сеть, способны вмещать 1-2

эритроцита. По широким капиллярам в условиях покоя протекает основная масса перфузируемой через легкие крови. Узкие капилляры включаются в процесс перфузии при физических нагрузках. Время перфузии крови по широким капиллярам значительно меньше, чем по узким капиллярам. Для прохождения через капилляр малого диаметра эритроциту требуется 1 с. При тяжелой мышечной работе время сокращается до 0,5 с.

Таблица 2

Показатели давления в системе малого круга кровообращения	
Показатели	мм рт. ст.
Давление в правом предсердии	5-8
Систолическое давление в правом желудочке	15-28
Конечное диастолическое давление в правом желудочке	0-8
Систолическое давление в легочной артерии	10-25
Диастолическое давление в легочной артерии	5-16
Среднее давление в легочной артерии	10-19
Давление в легочных капиллярах	5-15
Давление в легочных венах	9-15

Система бронхиальных сосудов снабжает кровью дыхательные пути вплоть до терминальных бронхиол. На ее долю приходится примерно 3% легочного кровотока. В бронхиальных сосудах уровень кровяного давления выше, чем в легочных. Поэтому большая часть крови из них поступает в легочные сосуды, что приводит к некоторому снижению рО₂ в легочной вене.

Гидродинамические параметры системы бронхиальных сосудов обеспечивают транспорт воды в интерстиций и последующее лимфообразование. Редукция кровотока по бронхиальным сосудам сопровождается снижением или прекращением лимфооттока из легких. Бронхиальные сосуды играют первостепенную роль в лимфогенезе. Этому способствуют близкое расположение бронхиальных и лимфатических сосудов и более высокое гидродинамическое давление, определяющее поток жидкости и белковых масс из них в интерстиций, где находятся лимфатические терминалы.

В легких существуют многочисленные артериовенозные анастомозы между сосудами малого и большого круга кровообращения, играющие важную роль в условиях патологии.

3.2.2. Перфузионная дыхательная недостаточность

Этиология. Выделяют следующие причины нарушений легочной перфузии, ведущие к дыхательной недостаточности: макро- и микроэмболия легочных сосудов

(тромботическими массами, жиром, газом, околоплодными водами). Изменения легочного кровотока при этом зависят от характера эмболии. Возможно возникновение ишемии легкого, образование в ишемизированной зоне биологически активных веществ, влияющих на процессы перфузии и просвет бронхов;

- системные васкулиты (гиперреактивные, септические, аллергические). Сосуды легких вовлекаются в процесс, в первую очередь, в связи с высокой вероятностью попадания в них аллергенов, токсинов и способностью клеток паренхимы секретировать биологически активные вещества;
- легочная артериальная гипертензия при пороках митрального клапана, врожденных пороках сердца (открытый артериальный проток, дефект межпредсердной перегородки, открытый атрио-вентрикулярный канал, дефект межжелудочковой перегородки), хронических обструктивных заболеваниях легких;
- синдром малого сердечного выброса (гиповолемии вследствие дегидратации или кровопотерь, шок, кома, коллапс).

Патогенез. В условиях острых заболеваний легких гемодинамические расстройства в системе легочной артерии обусловлены в основном тромбоокклюзионными процессами и характеризуются снижением или полной блокадой локального кровотока. Наряду с этим, уже на ранних стадиях пневмонии в пораженных отделах легких открываются артериовенозные анастомозы между сосудами большого и малого круга кровообращения. При воспалении бронхов увеличивается кровенаполнение оплетающих их артерий. При остро развивающихся гнойно-деструктивных процессах расширенные, извитые, патологически измененные бронхиальные артерии могут стать источником тяжелого легочного кровотечения.

При хронизации воспалительного процесса сохраняющиеся нарушения перфузии становятся пусковым механизмом для вторичных гемодинамических расстройств и сдвигов вентиляционно-перфузионных отношений в легких, приводящих к выраженным расстройствам кровообращения и дыхания. Присоединение эмфиземы, пневмосклероза способствует повышению бронхиального и легочно-сосудистого сопротивления, развитию легочной гипертензии, повышению давления в правом желудочке и формированию типичной картины «легочного» сердца.

Развитие легочной гипертензии может быть вызвано альвеолярной гипоксией – легочная гипоксическая вазоконстрикция. Этот тип нарушений перфузии возникает при горной болезни, хронических обструктивных заболеваниях легких, заболеваниях плода и новорожденных. В основе данного вазоконстрикторного механизма лежит физиологический принцип – неентилируемая альвеола не должна перфузироваться, что-

бы венозная кровь не попадала в большой круг кровообращения.

Уменьшение вентиляции альвеолы и снижение в ней pO_2 сопровождается гипоперфузией этой зоны. Благодаря такому механизму регуляции в покое часть альвеол не функционирует, и, тем не менее, насыщение крови кислородом поддерживается на адекватном уровне (96-98%). Однако при значительном нарушении вентиляции альвеол происходит повышение давления в легочной артерии, вызванное спазмом сосудов. Окончательно механизм этого феномена не выяснен. Однако четко выявлено усиление вазоконстрикции при повышении концентрации ионов $[H^+]$, накоплении вазоконстрикторных субстанций в зоне неентилируемых альвеол (гистамин, серотонин, $PGF_{2\alpha}$), активации в адренергической импульсации легочных сосудов в условиях гипоксии. При отсутствии патологического процесса в легких выключение из вентиляции части функционирующей поверхности вызывает рефлекторное уменьшение в тех же участках и легочного кровотока. При патологии этот приспособительный механизм может оказаться неадекватным и проявляться в виде гиперреактивности (возникновение артериальной легочной гипертензии), гипореактивности (увеличение шунтирования венозной крови) и гипоксемии. Повышение давления в малом круге в условиях покоя свидетельствует о манифестации легочной гипертензии, выявление повышенного давления только в условиях физической нагрузки – о латентной форме легочной гипертензии.

Заболевания легких, сопровождающиеся обструктивными нарушениями, приводят к развитию вторичной легочной гипертензии (рис. 2).

Соответственно степени альвеолярной гиповентиляции и альвеолярной гипоксии возникает спазм легочных артериол, ограничивающий кровоток через плохо вентилируемые альвеолы и препятствующий сбросу венозной крови в большой круг кровообращения (альвеолярно-сосудистый рефлекс Эулера-Лильестранда). Выраженность рефлекса зависит от степени альвеолярной гиповентиляции.

При сердечной недостаточности также возможно развитие легочной гипертензии (рис. 3).

У здоровых людей может развиваться преходящая легочная гипертензия при вдыхании воздуха с низким содержанием кислорода.

Функциональная диагностика перфузионных нарушений

Неинвазивные методы функциональной диагностики (электрокардиография, механокардиография и др.) позволяют косвенно оценивать состояние перфузии легких и связанных с этим органических нарушений. В последние годы широкое распространение получили методы ангиографии и радиоизотопной сцинтиграфии.

Исследование легочного кровотока можно проводить локально и на органном уровне. Общий объем легочной

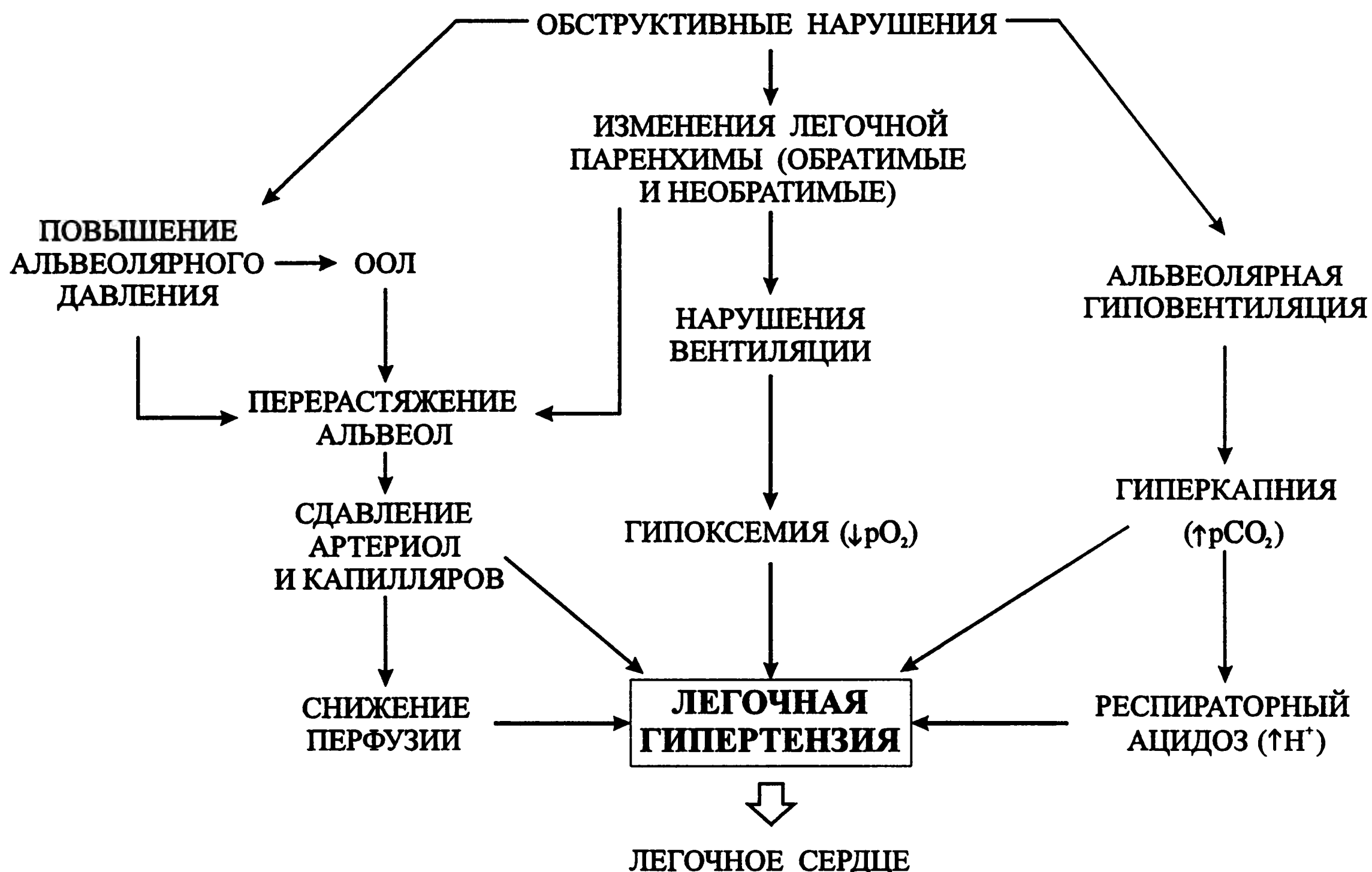


Рис. 2. Патогенез легочной гипертензии при обструктивных нарушениях

перфузии равен кровотоку в большом круге кровообращения. Измеряют его методом газо- и термодилуции, магнитной и лазер-доплеровской флоуметрии, радиоизотопным методом. Принцип метода разведения красителя или радиоактивного изотопа заключается в том, что объем легочного кровотока равен отношению количества индикатора к его концентрации в артериальной крови.

Способ определения легочного кровотока по Фику основан на сопоставлении объема поглощенного кислорода (vO_2) с артериовенозной разницей по кислороду:

$$Q = \frac{vO_2}{paO_2 - pvO_2}.$$

Ингаляционные пробы с использованием таких газов, как закись азота, ацетилен позволяют одновременно оценить легочную перфузию, диффузионную способность и альвеолярный объем.

Легочную перфузию оценивают при измерении объема перфузированной крови в единицу времени, системного артериального давления и давления в легочной артерии, которое измеряют с помощью катетера, введенного в правый желудочек и легочную артерию.

Основой раннего выявления перфузионных нарушений является определение гемодинамических показателей в покое и при дозированной физической нагрузке, в положении сидя (лежа) и стоя.

В условиях нагрузки увеличение объема перфузируемой крови сопровождается повышением давления в легочной артерии, которое у людей моложе 40 лет не превышает 30 мм рт. ст.

3.2.3. Нарушения вентиляционно-перфузионных отношений

Процессы вентиляции, перфузии и диффузии протекают в различных отделах легких неодинаково. Эта функциональная неоднородность имеет существенное значение в условиях патологии. Нарушения газообмена возникают при изменении каждой из перечисленных функций, наиболее часто – при несоответствии вентиляции и кровотока.

Суммарно в легких отношение легочной вентиляции (V_a , л/мин) к перфузии (Q , л/мин) у здорового человека в покое составляет примерно 0,8-1,0 (например, $V_a/Q=4,5/5=0,9$). Локальные отклонения отношения $V_a/Q=0,63-3,3$ проявляются минимальными изменениями суммарного газообмена.

У человека, находящегося в вертикальном положении, интенсивность перфузии снижается от основания к вершинам легких, в нижних отделах по сравнению с вершинами кровотоков значительно больше.

Расстояние между вершинами и диафрагмой у взрослого человека равно примерно 30 см. В положении стоя в плевральной полости разница давления в верхних и нижних отделах составляет в среднем 7 см вод. ст. Из этого следует, что в области вершечек транспульмональное давление выше, чем у основания. Поэтому на вдохе наиболее выражено растяжение альвеол, расположенных в верхних отделах легких, и на их долю приходится большая нагрузка при дыхании.

Различия легочного кровотока проявляются в легочных сегментах, расположенных на разных уровнях от-

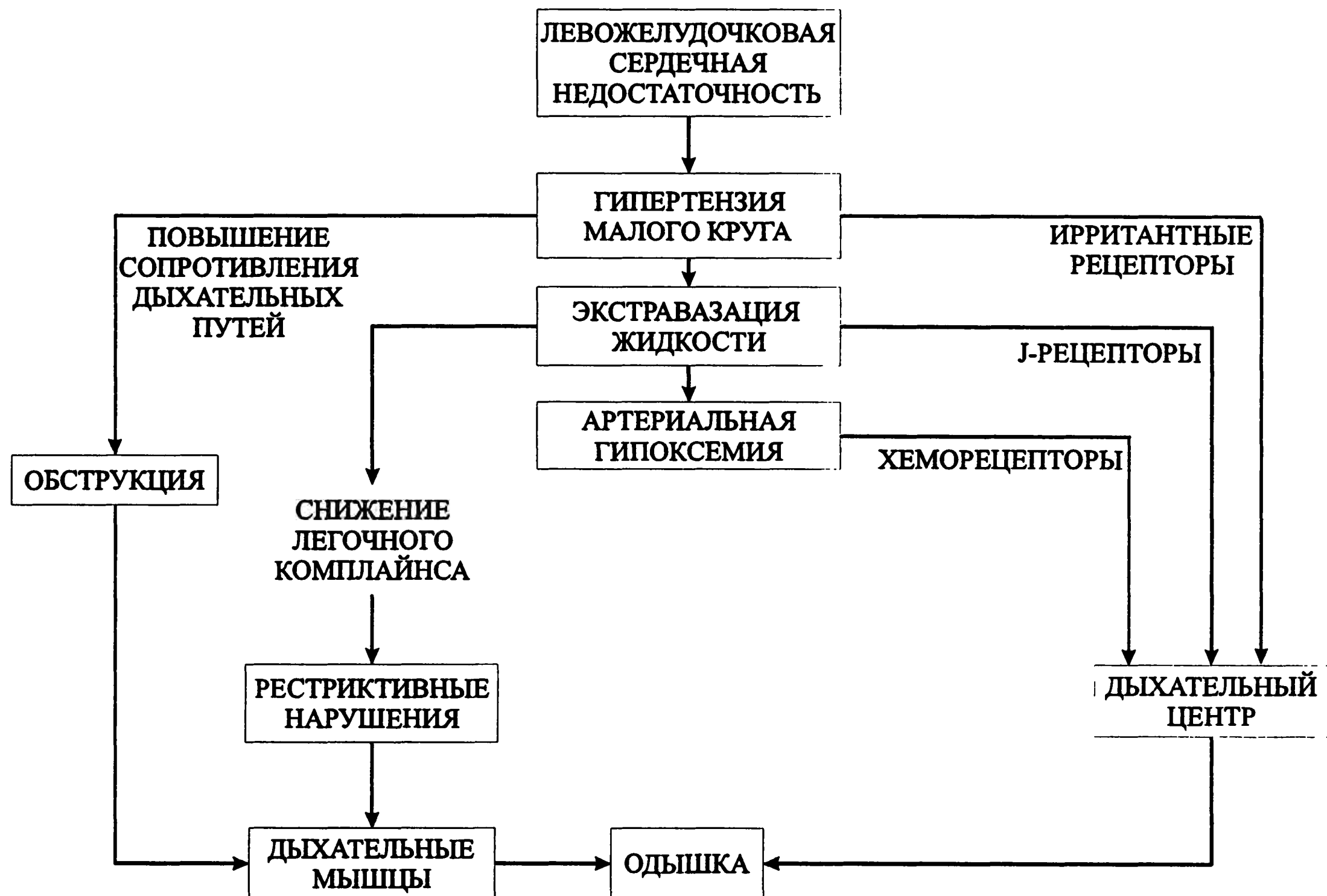


Рис. 3. Патогенез легочной гипертензии при сердечной недостаточности

носителем основания сердца. В отделах легких, расположенных ниже уровня сердца, к среднему давлению в легочных артериях прибавляется гидростатическое давление кровяного столба. В отделах, расположенных выше уровня сердца, наоборот, величина легочного кровотока меньше на эту величину.

При заболеваниях легких к физиологической неравномерности вентиляции и кровотока может присоединяться и патологическая. Например, при пневмонии, эмфиземе, ателектазе или пневмосклерозе, в результате вовлечения в патологический процесс кровеносных сосудов, кровоток в капиллярах у части альвеол резко снижается, а в других участках легкого – усиливается. Наблюдающиеся при этом нарушения эластичности легких или прохождения воздуха в дыхательных путях могут быть выражены в различных участках легких в неодинаковой степени, что приведет к неравномерной вентиляции альвеол. Кроме того, значительные нарушения газообмена могут возникать и потому, что в хорошо вентилируемых альвеолах кровоток может быть слабым, а альвеолы, хорошо снабжаемые кровью, могут плохо вентилироваться. В то же время, общая альвеолярная вентиляция и общий кровоток в легких существенно не изменяются.

Следовательно, в легких как в физиологических, так и в патологических условиях имеются, во-первых, альвеолы, оптимально вентилируемые и перфузируемые – составляющие эффективный альвеолярный объем; во-вторых, альвеолы, которые не перфузируются, но вентилируются – альвеолярное мертвое пространство; в-третьих, альвеолы, которые не вентилируются – альвеоляр-

ный веноартериальный шунт. Газовый состав оттекающей от легких крови всегда является результатом взаимодействия эффективного альвеолярного объема, альвеолярного мертвого пространства, газы которого не обмениваются с кровью, но входят в дыхательный объем легких, альвеолярного шунта, передающего в артериальную кровь большого круга кровообращения венозную кровь, и анатомического мертвого пространства, заполненного перед вдохом воздухом, побывавшим в легких и вводящего этот воздух в эффективный альвеолярный объем и альвеолярное мертвое пространство.

Неравномерная альвеолярная вентиляция может быть вызвана неодинаковой растяжимостью и эластичностью разных участков легочной ткани или неодинаковой степенью нарушения бронхиальной проходимости в разных участках бронхиального дерева, а также нарушениями координации вдоха и выдоха. Неравномерные изменения растяжимости и эластичности легочной ткани могут быть обусловлены как ограниченными легочными процессами, приводящими к фиброзу, перерождению, рубцеванию или локальному растяжению отдельных участков легочной ткани, так и диффузными формами патологии (эмфиземой, пневмокониозами и др.). Перераспределение давлений и объемов, связанное с различными условиями растяжения и спадения альвеол в процессе дыхательного цикла, приводит к сочетанию гипо- и гипервентилируемых участков легочной ткани, маятникообразному перемещению воздуха из одних альвеол в другие, увеличению физиологически мертвого пространства и венозной

примеси в результате так называемого функционального шунтирования венозной крови.

Подобные же явления возникают при неравномерном нарушении бронхиальной проходимости в разных участках бронхиального дерева. Выключение некоторых участков легких из дыхания вследствие сужения бронхов может иметь место и в физиологических условиях. Однако в таких случаях устанавливается точное соответствие между вентиляцией и кровотоком. Слабо вентилируемые участки одновременно слабо перфузируются, и насыщение артериальной крови кислородом не ухудшается. При некоторых патологических состояниях (локальный спазм бронхиол, наличие вязкого секрета, абсцесс, опухоль) возникает сужение более или менее крупной ветви бронхиального дерева без соответствующего изменения перфузии. Парциальная гиповентиляция альвеол, возникающая из-за неодинакового стенозирования приводящих дыхательных путей, может также сопровождаться маятникообразным перемещением воздуха в легких, увеличением физиологически мертвого пространства и ведет к снижению насыщения артериальной крови кислородом.

В основе нарушения нормальных вентиляционно-перфузионных отношений может лежать избыточное анатомическое внутрилегочное шунтирование, в результате которого венозная (по газовому составу) кровь переходит по анастомозам из бронхиальных вен и системы легочной артерии в систему легочных вен, минуя альвеолы. Различают легочные прекапиллярные артерио-артериальные шунты (бронхиальные артерии–легочная артерия), посткапиллярные венозные (бронхиальные вены–легочные вены), артериовенозные (прекапиллярная система легочной артерии–посткапиллярная система легочных вен) и др. Выполняя важную роль в регуляции легочного кровообращения в физиологических условиях, внутрилегочные анастомозы при патологических состояниях могут пропускать избыточное количество крови. Такое явление наблюдается при эмфиземе легких, бронхоэктазах, обширных плевральных процессах, пороках сердца.

Нарушения вентиляционно-перфузионных отношений, как правило, проявляются гипоксемией и нормакапнией. Повышение содержания углекислого газа приводит к стимуляции дыхательного центра и гипервентиляции. Однако на величину pO_2 артериальной крови это значительного влияния не оказывает, так как увеличение вентиляции происходит преимущественно в хорошо вентилируемых альвеолах. Принадлежащие к ним капилляры содержат оксигенированную кровь, и дальнейшее повышение pO_2 даст только незначительный дополнительный прирост оксигемоглобина.

Иначе обстоит дело с углекислым газом. Свойство CO_2 легко растворяться обеспечивает быстрое выравнивание значений pCO_2 в капиллярной крови и альвеолярном воздухе. Поэтому при гипервентиляции происходит быстрое вымывание CO_2 и развитие гипокап-

нии. Смещение крови с низким содержанием CO_2 и крови с высоким содержанием CO_2 , поступающей из зоны плохо вентилируемых альвеол, проявляется нормакапнией.

Таким образом, в механизмах изменений нормального газового состава крови при нарушениях вентиляционно-перфузионных отношений в легких основная роль принадлежит уменьшению эффективного альвеолярного объема, увеличению физиологического и анатомического мертвых пространств, а также повышению объема внутрилегочного шунтирования крови.

3.3. Нарушения диффузии газов в легких

3.3.1. Закономерности газообмена в легких

Газообмен в легких происходит благодаря способности газов диффундировать через альвеоларно-капиллярную мембрану при различном парциальном напряжении газов по обе стороны мембраны. Объем диффундируемого газа зависит от площади диффузионной поверхности и величины легочного кровотока, участвующего в газообмене. У здорового человека площадь альвеоларной поверхности составляет 150 м^2 и капиллярной – 130 м^2 . Одновременно в капиллярах легких находится 200-300 мл крови, в среднем кровь задерживается в легких в течение 0,25-0,75 с. Диффузионную способность легких (ДЛ) рассчитывают по формуле:

$$ДЛ = \frac{V}{dP}, \text{ мл/мин. мм рт. ст., где}$$

V – объемная скорость транспорта газа;

dP – разность парциального давления газа по обе стороны мембраны.

Показатель, характеризующий скорость диффузии газов из альвеол в кровь, указывает, какое количество газов в мл проходит через альвеоларно-капиллярную мембрану в 1 минуту при разности парциального давления в 1 мм рт. ст. При изменении физико-химических свойств мембраны увеличивается мембранное сопротивление диффузии. Чем длиннее путь газа из альвеолы до его носителя в крови (эритроцит или плазма), тем медленнее протекает процесс.

Диффузионное сопротивление зависит также от специфических свойств диффундируемого газа. Кислород диффундирует значительно медленнее, так как его растворимость в ткани мембраны в 20 раз меньше, чем углекислого газа. Поэтому диффузионные нарушения при сохранении вентиляции и перфузии сводятся к снижению насыщения крови кислородом, так как углекислый газ диффундирует в достаточных количествах, а также используется для пополнения бикарбонатной буферной системы.

Диффузионный путь газов в среднем равен 0,5-1,0 мкм. Первый этап диффузии представляет собой альвеоларно-капиллярную мембрану (толщина мемб-

раны в среднем равна 0,25-0,36 мкм), состоящую из клеток альвеолярного эпителия (пневмоциты, макрофаги), базальной мембраны, межмембранного пространства и эндотелиальных клеток капилляра. Примерно 80% поверхности альвеол имеет непосредственный контакт с эндотелием капилляров (рис. 4.).

На первом этапе диффузии происходит переход газа из альвеол в эпителиальные клетки, в которых газ находится уже в растворенном виде. Процесс диффузии газов через альвеолярно-капиллярную мембрану осуществляется с участием цитохрома P_{450} , образующего с кислородом и углекислым газом нестойкие соединения. Благодаря этому упорядочивается перемещение молекул по градиенту концентрации и тем самым значительно ускоряется процесс диффузии.

Градиент парциального давления в первой части диффузионного пути зависит от парциального давления в альвеолах и среднего парциального давления газа в плазме легочных капилляров ($P_{ал} - P_{кап}$).

На втором этапе газ диффундирует через плазму крови, мембрану и цитозоль эритроцитов до молекулы гемоглобина. Градиент парциального давления на втором этапе диффузионного пути равен разности парциального давления в плазме легочных капилляров и в эритроцитах. Препятствие при переходе газа через мембрану эритроцита называют внутрикапиллярным сопротивлением диффузии. Эта величина обратно пропорциональна объему крови, одновременно находящемуся во внутрилегочных капиллярах. При редукции капиллярной сети емкость легочных капилляров и диффузия в легких уменьшаются.

Большое значение в процессе диффузии имеет способность газов соединяться с гемоглобином. Наиболее высоким сродством к гемоглобину обладает угарный газ, поэтому парциальное давление СО в плазме остается почти без изменений. Количество СО, поступившее из альвеол в кровь, ограничено лишь свойствами мембраны, а не емкостью крови. Угарный газ является идеальным газом для исследования диффузии.

Хорошей диффузионной способностью обладает закись азота (N_2O), но она не образует соединения с гемоглобином. При прохождении кровью одной четверти пути по капилляру парциальное давление N_2O в плазме крови уже равно альвеолярному. Ускорение диффузии закиси азота в кровь возможно только благодаря повышению скорости перфузии.

Сродство гемоглобина к кислороду занимает промежуточное положение между угарным газом и закисью азота.

Повышение $раО_2$ в плазме крови после диффузии кислорода в эритроцит происходит намного быстрее, чем для угарного газа, но не столь быстро, как для закиси азота. В покое для выравнивания $рО_2$ по обе стороны альвеолярно-капиллярной мембраны необходимо 0,25 с. В норме эритроцит проходит капилляр за 0,75 с. Следовательно, увеличение скорости перфузии в 3 раза

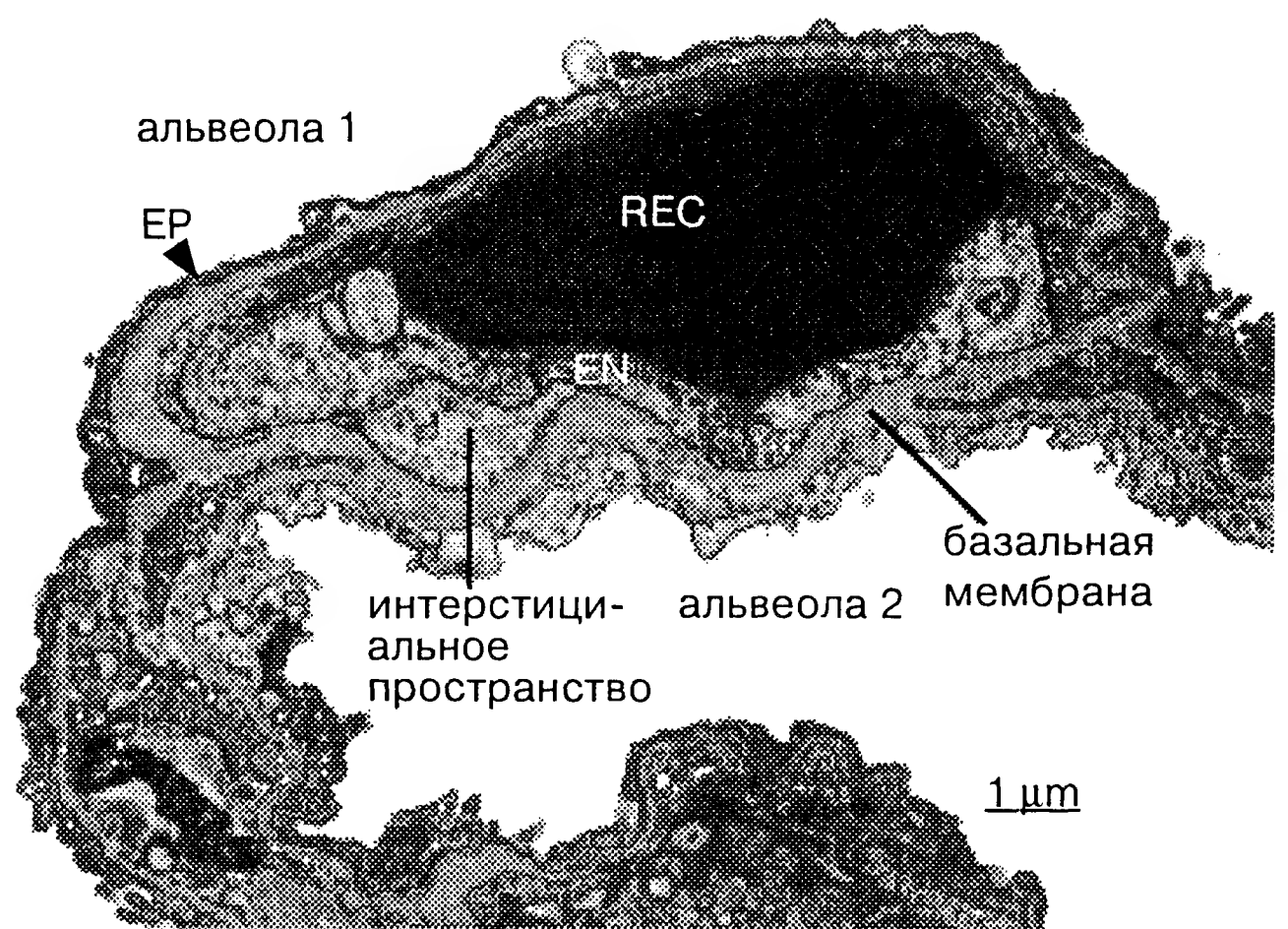


Рис. 4. Альвеолокапиллярная мембрана.

Показаны две прилегающие друг к другу альвеолы. Слияние базальных слоев мембраны эпителиальной клетки I типа (EP) и эндотелиальной клетки (EN) вблизи альвеолы, создает сверхтонкий барьер для диффузии кислорода и двуокиси углерода между альвеолярным пространством и капилляром. Вблизи альвеолы, эпителиальная и эндотелиальная клетки разделены интерстициальным пространством. Интерстициальное пространство является потенциальным местом скопления жидкости

не отразится на оксигенации, если нет ограничения диффузии. При уплотнении альвеолярно-капиллярной мембраны скорость диффузии кислорода снижается до 0,5-0,7 с. У таких пациентов ускорение скорости кровотока при физической нагрузке приводит к гипоксемии.

Большим сродством к углекислому газу обладает восстановленный гемоглобин, чем оксигемоглобин. Поэтому диссоциация оксигемоглобина в тканях облегчает образование карбаминогемоглобина, а образование оксигемоглобина способствует выведению углекислого газа легкими. Диффузия углекислого газа происходит по градиенту концентрации, равному 6 мм рт. ст., поэтому $рСО_2$ по обе стороны мембраны быстро выравнивается.

3.3.2. Диффузионная дыхательная недостаточность

Дыхательную недостаточность, обусловленную нарушением диффузионной способности легких, называют альвеолокапиллярной блокадой.

Этиология. Основные патогенные факторы – диффузные поражения легких:

- пневмокониоз различной этиологии;
- саркоидоз;
- фиброз;
- ателектаз;
- склеродермия;
- пневмония;
- эмфизема;
- легочный васкулит;

- отек легких (внутриальвеолярный, интерстициальный);
- синдром острого повреждения легких у взрослых;
- респираторный дистресс-синдром новорожденных.

Патогенез. *Нарушения структуры альвеолокапиллярной мембраны*, сопровождающиеся утолщением стенки альвеол и капиллярных сосудов. При этом увеличивается путь для диффузии газов, снижается проницаемость мембран (рис. 5).

Уменьшение дыхательной поверхности вследствие сокращения площади мембран, через которые осуществляется диффузия.

Уменьшение времени контакта крови с альвеолярным воздухом. При значительном ускорении кровотока газы не успевают в достаточном количестве диффундировать через утолщенную альвеолокапиллярную мембрану. В первую очередь снижается оксигенация гемоглобина, поскольку углекислый газ диффундирует в 25 раз легче. В итоге – артериальная гипоксемия без гиперкапнии.

Уменьшение диффузионной способности легких является результатом повышения диффузионного сопротивления в альвеолярно-капиллярной мембране и в легочном капилляре. Повышение диффузионного сопротивления капиллярной крови может быть компенсировано снижением мембранного сопротивления диффузии благодаря повышению альвеолярной вентиляции, увеличению объема вдоха и, как следствие, альвеолярной и диффузионной поверхности.

Вторичные расстройства диффузии в плазме крови возникают при расстройствах гемодинамики (сердечно-сосудистая недостаточность) и патологии системы крови (анемии).

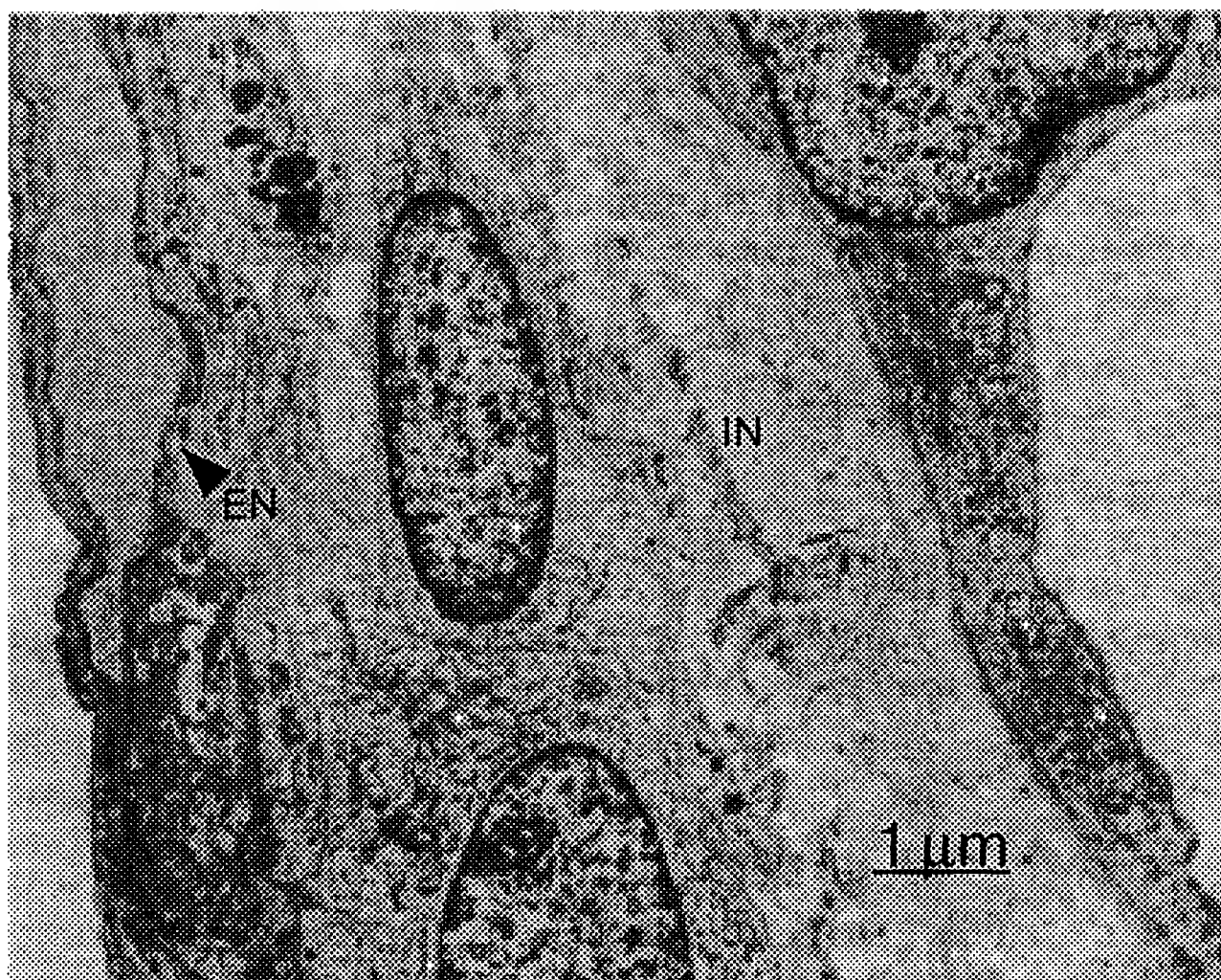


Рис. 5. Электронная микрофотография ($\times 15000$), показывающая утолщение альвеолярной стенки у взрослого больного с синдромом острого повреждения легких. Интерстициальные пространства значительно расширены. IN – интерстиций; EN – эндотелиальная клетка; EP – пневмоцит I типа (эпителиальная клетка)

Улучшить альвеолярно-капиллярную диффузию можно ингаляцией кислорода, уменьшением интерстициального отека, противовоспалительной терапией.

Функциональная диагностика диффузионных нарушений

Наибольшее распространение получили методики, в которых диффузия оценивается по способности CO диффундировать через альвеолокапиллярную мембрану. При проведении функциональных исследований используют также кислород, углекислый газ, закись азота. Используемый для исследования газ должен иметь более высокую растворимость в крови, чем в альвеолярно-капиллярной мембране, так как этим определяется направленность процесса диффузии от альвеол капиллярной крови и способность образовывать соединения с гемоглобином, иначе будут определяться изменения газов крови, связанные с перфузией. Существует два способа определения диффузионной способности легких: метод «одиночного вдоха» (пациент делает глубокий вдох смесью газов CO и O₂, задерживает дыхание на 10 с, затем делает спокойный выдох) и метод «устойчивого состояния» (основан на длительном спокойном дыхании до состояния насыщения, когда вследствие выравнивания рСО по обе стороны мембраны концентрация CO в выдыхаемом воздухе перестает уменьшаться. Нормальная величина диффузионной способности в среднем равна 25 мл/мин/мм рт. ст. Для нарушения диффузии характерны гипоксемия без гиперкапнии и усиление гипоксемии при произвольном увеличении вентиляции (мышечная работа). При гипервентиляции, соответственно, увеличивается расход кислорода, а при ограничении диффузионной способности легких степень гипоксемии нарастает. Диффузионные нарушения могут выявляться в покое и при физической нагрузке. Ранняя диагностика диффузионных нарушений возможна при проведении велоэргометрической пробы.

3.3.3. Диффузионно-перфузионная недостаточность

Этиология:

- пневмокониоз;
- фиброз;
- пневмония;
- токсический отек легких;
- экстремальные состояния (шок, кома, коллапс);
- синдром острого повреждения легких (СОПЛ или респираторный дистресс – синдром взрослых).

Дыхательная недостаточность существенно усугубляется, если одновременно наблюдаются расстройства кровообращения и нарушения вентиляционно-перфузионных соотношений, что имеет место при тромбоэмболии легочной артерии, склерозе легочного ствола,

первичной гипертензии малого круга кровообращения, острой левожелудочковой недостаточности.

Патогенез. Нарушение диффузии газов через альвеолокапиллярную мембрану относят в основном к кислороду (диффузионная способность двуокиси углерода по сравнению с кислородом более, чем в 20 раз выше). Оно может быть обусловлено сокращением диффузионной (дыхательной) поверхности в связи с уменьшением количества функционирующих легочных единиц (капилляров, контактирующих с альвеолами), изменением качества аэрогематической мембраны или толщины отдельных слоев, сквозь которые диффундируют газы (альвеолярная мембрана, интерстициальная жидкость, мембрана капилляра, слой плазмы, мембрана эритроцита). Изменение качества аэрогематической мембраны, препятствующей диффузии (так называемая альвеолокапиллярная блокада), наблюдается в типичной форме при таких поражениях легких, как саркоидоз, асбестоз, бериллиоз и др.

Снижение диффузионной способности легких может быть обусловлено удлинением диффузионного пути кислорода в связи с увеличением слоя жидкости на внутренней поверхности альвеол, отеком альвеолярной мембраны, увеличением объема интерстициальной жидкости между альвеолярным эпителием и стенкой капилляра, увеличением плазменной фракции крови. Это имеет место при альвеолитах, интерстициальном отеке, токсических поражениях легких, а также при некоторых формах анемии (рис. 5).

Процессы вентиляции, перфузии и диффузии настолько тесно сопряжены между собой, что в клинической практике весьма часто встречаются смешанные формы нарушений внешнего дыхания, включающие расстройства каждого из этих процессов, в частности синдром острого повреждения легких (СОПЛ).

Синдром острого повреждения легких (СОПЛ) – типовой патологический процесс, характеризующийся артериальной гипоксемией, резистентной к обычным методам кислородотерапии, развивающийся на фоне тяжелых состояний в результате первичного повреждения альвеолярно-капиллярной мембраны, интерстициального отека легких, микроателектазирования и образования в альвеолах и бронхиолах гиалиновых мембран.

В процессе развития основного патологического процесса создаются условия для диффузного повреждения эндотелия микрососудов. В легкие с током крови из очага повреждения поступают эндотоксины, токсины микроорганизмов, нормальные метаболиты, накопившиеся в избыточном количестве, микроагрегаты, микроэмболы, биологически активные вещества.

Повреждение эндотелия происходит при замедлении кровотока и стазе, образовании в сосудах или попадании извне микроагрегатов и микроэмболов. Это сопровождается повышением агрегационной активности тромбоцитов. В микрососудах легких с участием тромбоцитов образуются микроагрегаты, в которые постепенно внедряются лейкоциты.

Первичное повреждение (шок, сепсис) запускает реакцию активации комплемента. Циркулирующий C_5a и его метаболиты способствуют агрегации и секвестрации активных нейтрофилов. Выделяются протеолитические ферменты и токсичные свободные радикалы. Эти вещества повреждают эндотелий легочных капилляров в условиях сниженного или отсутствующего кровотока.

Тромбоцитарно-лейкоцитарные агрегаты нестойкие, при восстановлении кровотока в легких они разрушаются на второй–третий день. Но повреждение эндотелия, вызванное нарушениями микроциркуляции, прогрессирует. Повышается проницаемость сосудистой стенки легочных капилляров. На изменение тканевого гомеостаза тучные клетки, которыми богата легочная ткань, реагируют дегрануляцией и выделением биологически активных веществ (гистамин, серотонин, гепарин). В крови циркулируют активные кинины, обладающие вазодилататорными свойствами и повышающие проницаемость сосудистой стенки.

При повреждении клеточных мембран усиливается метаболизм арахидоновой кислоты, образуются лейкотриены, простагландины, липоксины, обладающие мощным вазо- и бронхоактивным действием. Повреждающее действие метаболитов арахидоновой кислоты усиливается биогенными аминами, активными пептидами (вазоактивный интестинальный пептид, спазмогенный легочный пептид, субстанция Р, брадикинин, ангиотензин-II), белками (лимфокины, протеолитические ферменты – эластаза, коллагеназа, тромбопластин). Повреждение эндотелия происходит также под действием молочной кислоты, свободных радикалов.

Через поврежденный эндотелий и базальную мембрану электролиты, плазма, форменные элементы крови перемещаются в интерстиций легочной ткани. Развивается интерстициальный отек (рис. 5). При этом существенных изменений гидростатического и коллоидно-осмотического давления не наблюдается.

Транссудат попадает в периваскулярное пространство, затем перемещается в периальвеолярное и перибронхиальное пространство. Накопление жидкости в интерстиции ведет к набуханию волокон коллагена и эластина и снижению растяжимости легочной ткани. Увеличение объема интерстициального водного пространства затрудняет лимфоотток.

Наряду с развитием интерстициального отека происходит повреждение клеток альвеолярного эпителия в результате тканевой гипоксии и дефицита субстратов. Преимущественно повреждаются пневмоциты 1-го порядка – клетки, наиболее чувствительные к гипоксии. Пневмоциты 2-го порядка более устойчивы к гипоксии, они не разрушаются. В условиях тканевой гипоксии они активно пролиферируют и включаются в газотранспортную функцию, частично замещая клетки 1-го порядка. Однако этой компенсации, как правило, оказывается недостаточно, и интенсивность газообмена в легких снижается.

После достижения критического уровня жидкость устремляется в альвеолы, которые отделены от интерстиция тонкой мембраной эндотелиальных клеток. Начинается альвеолярный отек. Миграция жидкости в альвеолы усугубляет гипоксемию. Альвеолы заполняются экссудатом, богатым фибриногеном. Образующаяся фибриновая выстилка создает условия для формирования гиалиновых мембран.

При этом легкие имеют мозаичную структуру: воздушные, отечные и коллабированные альвеолы.

При альвеолярном отеке, коллабировании альвеол, образовании гиалиновых мембран снижается оксигенация крови из-за перфузии невентилируемых альвеол (истинный внутрилегочный шунт). Для внутрилегочного шунтирования характерно снижение $paCO_2$. Гипокапния сохраняется до тех пор, пока не возникнут диффузионные и вентиляционные нарушения. Гиповентиляцию усугубляет бронхоконстрикция, развивающаяся под действием биологически активных веществ (гистамин, лейкотриены, простагландин $F_{2\alpha}$).

Степень шунтирования определяют при измерении paO_2 ; после 20-минутной инспираторной нагрузки чистым кислородом. При шунтировании даже подача чистого кислорода не улучшает оксигенацию крови.

Следствием описанных процессов является:

- снижение растяжимости легочной ткани;
- увеличение сопротивления воздухоносных путей вдоху и выдоху;
- снижение альвеолярного объема и функциональной остаточной емкости легких (ФОЕЛ);
- увеличение внутрилегочного шунтирования;
- артериальная гипоксемия.

Дыхательная недостаточность

Дыхательная недостаточность — патологическое состояние, при котором аппарат внешнего дыхания не может обеспечить нормальный газообмен и физиологические концентрации газов крови. Критерием оценки этого состояния являются показатели газового состава крови.

Понятие дыхательной недостаточности более емкое, чем легочная недостаточность, ибо дыхательная система представляет собой совокупность органов (аппарат регуляции, легкие, грудная клетка, дыхательные мышцы). Нарушение функции любого из этих органов может привести к дыхательной недостаточности.

Развитие и течение дыхательной недостаточности может быть острым и хроническим. В зависимости от степени выраженности дыхательной недостаточности возможно развитие изолированной гипоксемии или сочетание гипоксемии с гиперкапнией. Исходя из этого в клинической практике признано целесообразным выделять следующие формы дыхательной недостаточности:

- гипоксемическая;
- гиперкапническая;
- смешанная.

Гипоксемическая форма дыхательной недостаточности. Ведущая роль в ее развитии принадлежит нарушению перфузии и диффузии, в меньшей степени имеет значение неравномерное внутрилегочное распределение газа. В результате дисбаланса между вентиляцией и перфузией и усиления внутрилегочного шунтирования венозной крови развивается артериальная гипоксемия. Недостаточно насыщенная кислородом кровь, поступающая из легочных зон с измененным вентиляционно-перфузионным соотношением, соответственно, уменьшает paO_2 крови, оттекающей от легких.

Гиперкапническая форма дыхательной недостаточности развивается при первичном уменьшении эффективной легочной вентиляции (альвеолярная гиповентиляция). При этом оксигенация крови и выделение углекислого газа нарушаются. Выраженность гиперкапнии пропорциональна степени альвеолярной гиповентиляции.

Дыхательная недостаточность может быть компенсированной, при этом компенсаторные механизмы обеспечивают поддержание нормального газового состава крови, и декомпенсированной, с наличием артериальной гипоксемии и гиперкапнии.

Смешанная форма дыхательной недостаточности наблюдается при обострении хронических неспецифических заболеваний легких с обструктивным синдромом. Ее развитие обусловлено генерализованными нарушениями бронхиальной проходимости, которые могут сочетаться с прогрессирующей слабостью дыхательных мышц и развитием гиперкапнии. Вентиляционные нарушения, как правило, происходят на фоне выраженной гипоксемии, вызванной вентиляционно-перфузионными нарушениями в легких, связанными с основным заболеванием.

Патогенез острой дыхательной недостаточности

Острая дыхательная недостаточность (ОДН) – остро развившееся состояние, характеризующееся недостаточным поступлением кислорода или задержкой углекислоты, либо тем и другим одновременно, и создающее угрозу для жизни.

Первично могут нарушаться вентиляция и перфузия легких, поэтому возможно развитие как гиперкапнической, так и гипоксемической форм ОДН. Возможно одновременное проявление обоих типов нарушений, но, как правило, один из них доминирует. Скорость наступления респираторных расстройств исчисляется от нескольких минут до нескольких часов и требует срочной диагностики и неотложной терапии. Основными симптомами являются прогрессирующая одышка и цианоз. На определенном этапе развития ОДН возможна гиперемия кожных покровов, связанная с вазодилаторным действием углекислоты.

Гипоксемия является более ранним признаком острой дыхательной недостаточности, чем гиперкапния, что связано с особенностями диффузии кислорода и углекислого газа. Гиперкапния наиболее выражена при обструкции бронхов и формировании тотальной легочной обструк-

ции. Диагностика дыхательной недостаточности основана на определении газового состава, рН и оксигемоглобина крови (табл. 3).

Диагностика острой дыхательной недостаточности затруднительна, так как такие симптомы, как потливость, гиперемия кожных покровов, тахикардия, артериальная гипертензия, непостоянны в связи с фазностью действия избытка углекислоты на организм. Такие симптомы, как головная боль, тремор, расстройство сна, помрачение сознания, нарастающая заторможенность – неспецифичны.

Выраженность диспноэ (тахипноэ, полипноэ, брадипноэ, олигопноэ) не всегда коррелирует со степенью артериальной гипоксемии. Оценка двух параметров – тахипноэ и тахикардии – позволяет дать заключение о степени тяжести дыхательной недостаточности. Частота дыхания свыше 32 в минуту и тахикардия свыше 120 в минуту являются показанием для перевода больного в отделение интенсивной терапии. В тяжелых случаях тахикардия сменяется брадикардией, что указывает на возможность развития комы.

В патогенезе компенсаторно-приспособительных реакций при острой дыхательной недостаточности существенную роль играет повышение уровня катехоламинов в крови, что направлено на ограничение патогенного влияния гипоксемии и гиперкапнии на организм. Этому способствуют:

- гипервентиляция;
- увеличение минутного объема сердца за счет тахикардии и гиперфункции миокарда (рост ударного объема сердца);

- увеличение объема циркулирующей крови (за счет ее выхода из депо);
- увеличение объемного кровотока в органах и тканях вследствие раскрытия не функционировавших ранее трофических капилляров;
- повышение артериального давления;
- стимуляция гликолиза и гликогенолиза.

Развитие артериальной гипотензии и коллапса, возникающих на поздней стадии острой дыхательной недостаточности, указывает на снижение сердечного выброса и гиповолемию.

Крайние проявления острой дыхательной недостаточности принято называть асфиксией (без пульса). В случаях внезапного апноэ или асфиксии главенствующую роль в развитии необратимых изменений играет гипоксия. Смерть наступает через несколько минут.

Гипоксемическая форма острой дыхательной недостаточности возникает в результате альвеолярной гиповентиляции, несоответствия между вентиляцией и перфузией и наличия внутрилегочного шунта. Характерно острое снижение $раО_2$ до 55 мм рт. ст. и ниже. При таком уровне гипоксемии стимуляция гликолиза обуславливает развитие метаболического ацидоза. Рост дефицита оснований ($-BE$) и падение уровня стандартного бикарбоната (SB) обуславливают:

- перераздражение дыхательного центра и снижение его возбудимости. В итоге – периодическое дыхание, усугубляющее нарушения газообменной функции легких;

Таблица 3

Показатели степеней дыхательной недостаточности

Показатели	Норма	Степени дыхательной недостаточности		
		1 степень (незначительная)	2 степень (умеренная)	3 степень (выраженная)
<i>Клинические</i>				
а) одышка	Нет	При доступных ранее усилиях	При обычных нагрузках	Постоянная в покое
б) частота дыхания в покое (в минуту)	До 20	В пределах нормы	21-28	29 и чаще
в) цианоз	Нет	Нет или незначительный, усиливающийся после нагрузки	Отчетливый, иногда значительный	Резко выраженный диффузный
г) пульс в покое (в минуту)	До 80	Не учащен	Наклонность к учащению	Значительно учащается
<i>Инструментальные</i>				
а) насыщение гемоглобина кислородом в %	Более 90	90-80	79-60	Ниже 60
б) жизненная емкость легких (ЖЕЛ) в % к должной величине	90-85	84-70	69-50	Менее 50
в) максимальная вентиляция легких (МВЛ) в % к должной величине	85-75	74-55	54-35	Менее 35
г) объем форсированного выдоха за 1 сек. (ОФВ ₁) в %	85-80	79-70	69-50	Менее 50
д) индекс Тиффно (соотношение ОФВ ₁ /ЖЕЛ) в %	более 70	70-55	54-40	Менее 40

- декомпенсацию метаболического ацидоза, приводящую к гиперкалиемии и гипердреналинемии, что создает опасность развития тяжелых аритмий, фибрилляции и остановки сердца;
- обезвоживание клеток и тканей вследствие повышения осмотической концентрации интерстициальной жидкости в условиях ацидоза.

Развивающаяся на фоне метаболического ацидоза гипервентиляция (и как следствие – гипокапния) оказывает патогенное воздействие на состояние сердечно-сосудистой системы, приводя:

- к падению сосудистого тонуса (гипотонии);
- к снижению ударного и минутного объема сердца (сердечной недостаточности);
- к снижению артериального давления (артериальной гипотензии);
- прerenальной почечной недостаточности.

При частичной обструкции дыхательных путей в результате альвеолярной гиповентиляции (астматический статус, обструктивная эмфизема легких) возникает гиперкапния. В отличие от гипоксии гиперкапния характеризуется более медленным развитием. На высоте некупируемого приступа удушья стремительно развивается гипоксическая кома.

Гиперкапническая форма острой дыхательной недостаточности развивается при снижении общей вентиляции, увеличении анатомического или функционального мертвого пространства, при возрастании продукции углекислоты или сочетании этих факторов. Наиболее часто эта форма возникает при хронических обструктивных заболеваниях легких с наслаивающимися друг на друга обострениями и при астматическом статусе. Характерен острый респираторный ацидоз, обусловленный механическими препятствиями в удалении углекислого газа, а нередко и сопутствующим угнетением дыхательных движений. На этом этапе основные механизмы компенсации выполняют почки, а именно:

1. Фильтрацию недоокисленных продуктов обмена.
2. Ацидо- и аммониегенез.
3. Повышенную реабсорбцию бикарбоната.
4. Гипернатриемию.

Остро возникающая гиперкапния сопровождается быстрым развитием декомпенсированного респираторного ацидоза, обуславливая:

1. Спазм артериол, что приводит к повышению артериального давления, росту общего периферического сопротивления сосудов, ишемии почек. Это обуславливает снижение фильтрационного давления и, как следствие, – олигурию.
2. Дилатацию сосудов головного мозга. В результате:
 - увеличивается образование ликвора;
 - повышается внутричерепное давление;
 - возникают головные боли.
3. Повышение возбудимости блуждающих нервов, обуславливая:

- брадикардию (возможна остановка сердца);
- спазм бронхиол;
- усиление секреции слизистой бронхов.

4. Повышение секреции катехоламинов.

5. Развитие комы вследствие наркотического эффекта гиперкапнии.

При доминировании бронхообтурационного синдрома (хронический обструктивный бронхит, эмфизема легких, астматический статус) возможно медленное развитие (3-4 дня) гиперкапнической комы.

В развитии острой дыхательной недостаточности различают три стадии.

Первая, или начальная, стадия характеризуется беспокойством, эйфорией, иногда сонливостью, заторможенностью; может появляться гиперемия и цианоз кожных покровов, акроцианоз, обильный пот. Дыхание обычно учащено, раздуваются крылья носа; нередко наблюдается тахикардия, АД повышено. Напряжение кислорода в артериальной крови (PaO_2) 80-60 мм рт. ст., HbO_2 в артериальной крови 89-85%.

Вторая, или стадия глубокой гипоксии: больные резко беспокойны, возбуждены; отмечается диффузный цианоз, дыхание с участием вспомогательных мышц, резкая тахикардия и артериальная гипертензия; иногда возникают судороги, непроизвольное мочеиспускание и дефекация; PaO_2 60-45 мм рт. ст., HbO_2 артериальной крови 85-75%.

Третья, или стадия гипоксемической комы: сознание отсутствует, арефлексия, мидриаз; кожа резко цианотична; АД критически падает, пульс аритмичный; дыхание нередко приобретает выраженный патологический характер вплоть до терминальных (агональных) форм. Вскоре наступает остановка сердечной деятельности и смерть.

Быстрота развития и нарастания клинических симптомов острой дыхательной недостаточности зависит от причины, ее вызвавшей; например, при механической асфиксии смерть может наступить через 4-5 мин; для СОПЛ характерно быстрое развитие симптоматики, крайне тяжелое течение, глубокая гипоксия, рефрактерная к кислородной терапии. Острая дыхательная недостаточность всегда требует активной и срочной терапии, так как представляет угрозу для жизни больного.

Хроническая дыхательная недостаточность

Это следствие длительно развивающихся патологических процессов в легких, приводящих к нарушениям функции аппарата внешнего дыхания и кровообращения в малом круге. Наиболее частой причиной хронической дыхательной недостаточности являются нарушения вентиляции легких вследствие рестриктивных и обструктивных расстройств или их сочетания.

Хроническая дыхательная недостаточность развивается медленно – в течение нескольких месяцев и даже лет. Возможен переход острой дыхательной недостаточности в подострую или хроническую стадию. Основные механизмы нарушения оксигенации крови в легких при хронической дыхательной недостаточности – альвео-

лярная гиповентиляция, нарушение вентиляционно-перфузионных отношений, нарушения диффузии, шунтирование крови в легких.

Начальным и основным проявлением хронической дыхательной недостаточности является гипервентиляция, необходимая для обеспечения оксигенации крови и выведения углекислого газа в покое или при физической нагрузке. Поэтому при хронической дыхательной недостаточности возможно нормальное насыщение крови кислородом за счет гиперфункции аппарата внешнего дыхания.

В дальнейшем гипервентиляция становится недостаточной для обеспечения адекватной оксигенации, развивается артериальная гипоксемия. В механизмах формирования долгосрочных механизмов адаптации к хронической гипоксии основная роль принадлежит кортикостероидам, которые способствуют:

- гипертрофии дыхательных мышц;
- увеличению количества функционирующих альвеол;
- гипертрофии миокарда;
- стимуляции эритропоэза;
- увеличению 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах, повышающих сродство гемоглобина к кислороду, способствуя оптимизации газообмена в легких и тканях;
- стимуляции биогенеза митохондрий;
- активации дыхательных ферментов;
- повышению сопряжения окисления и фосфорилирования.

Дефицит кислорода в тканях определяет степень выраженности катаболических процессов и тяжесть хронического метаболического ацидоза. В крови повышается уровень недоокисленных продуктов обмена.

Последовательность развития этих нарушений:

1. Инициальный механизм – дефицит макроэргов, сопровождающийся при гипоксии избытком АДФ и АМФ.
2. Стимуляция гликолиза.
3. Стимуляция глюконеогенеза, сопровождающаяся:
 - отрицательным азотистым балансом;
 - гиперазотемией;
 - гиперкетонемией;
 - гиперлактацидемией вследствие нарушений ресинтеза гликогена из лактата в печени при гипоксии.

Эти нарушения обуславливают интоксикацию и усугубление метаболического ацидоза, инициируя дегенеративные изменения мембранных структур митохондрий и дистрофические процессы в тканях. В итоге – миокардиодистрофия, угнетение функции коры головного мозга, а также снижение регенераторной способности тканей.

При хронических неспецифических заболеваниях легких развитие гипоксемии связано с нарушением вентиляционно-перфузионных отношений. Неоднородность механических свойств легочной ткани (растяжи-

мость, бронхиальное сопротивление) определяет неравномерную вентиляцию.

С увеличением вентиляции нарастает работа дыхательных мышц, значительно поднимается уровень $p\text{CO}_2$, но даже повышенный режим вентиляции не в состоянии обеспечить требуемую элиминацию углекислого газа.

Ведущим в патогенезе хронической дыхательной недостаточности при большинстве заболеваний легких являются обструктивные нарушения. Сопротивление движению воздуха на вдохе и на выдохе увеличивается в результате отеочно-воспалительных изменений, расстройства дренирования мокроты, обычно сочетающегося с ее повышенной продукцией, раннего экспираторного закрытия дыхательных путей. Нередко у пациентов имеется деформация грудной клетки (бочкообразная), что делает работу дыхательных мышц неэффективной. На фоне прогрессирования патологического процесса нарастает кислородная задолженность дыхательных мышц, и их сократительная активность снижается. Возникает гиповентиляция, развивается гипоксемия и гиперкапния. Этому способствует ограничение подвижности ребер и диафрагмы, плевральные сращения.

Нарушения диффузии, вызывающие дыхательную недостаточность, как правило, обусловлены уменьшением поверхности газообмена, (утолщение альвеолярно-капиллярной мембраны при пневмофиброзе, эмфиземе). Значительно реже бывают нарушения диффузии, связанные с увеличением диффузионного пути (так называемый истинный альвеолярно-капиллярный блок). Уменьшение поверхности газообмена не сопровождается снижением МОК, поэтому время газообмена в легочных капиллярах резко снижается и необходимого насыщения крови кислородом не происходит. Альвеолярно-капиллярный градиент по кислороду в покое и в большей степени при нагрузке увеличивается. Резкое падение $p\text{aO}_2$ при нагрузке является дифференциально-диагностическим тестом, выявляющим нарушение диффузии. Нормализация альвеолярно-капиллярного градиента происходит при инспирации чистого кислорода. Уменьшение содержания гемоглобина сопровождается снижением диффузионной способности.

При хроническом обструктивном бронхите, эмфиземе легких, нагноительных процессах легких диффузионные нарушения возникают за счет деструкции альвеол, неравномерности кровотока и вентиляции. Ограниченные воспалительные процессы, необструктивный бронхит обычно не сопровождаются нарушениями диффузии.

При рестриктивном типе бронхолегочной недостаточности вторично нарушаются процессы диффузии и перфузии. В результате поражения интерстициальных структур происходит утолщение альвеолярно-капиллярной мембраны и изменение ее физико-химических свойств. Обычно это сочетается с уменьшением числа функционирующих альвеол и капилляров.

Нарушения перфузии при дыхательной недостаточности проявляются увеличением шунтирования и снижением оксигенации крови в легких. Часть венозной крови, поступающей из правого желудочка, не включается в процесс обмена в легких. В легочной вене происходит ее смешивание с хорошо оксигенированной кровью. В результате развиваются гипоксемия и гиперкапния. В норме в легких шунтируется около 3% крови. При патологических процессах в легких происходит локальное снижение перфузии, соответствующее степени альвеолярной гиповентиляции. Это обеспечивает экономное расходование энергии и устраняет возможность резких изменений значений V_a/Q . Однако если в условиях патологии растянутые альвеолы начинают плохо вентилироваться, то соотношения между вентилицией и перфузией резко нарушаются.

Основным механизмом гипоксемии при дыхательной недостаточности является нарушение распределения вентилиции и перфузии. Только оптимальное соотношение вентилиции и перфузии ($V_a/Q=0,8-1,0$) обеспечивает нормальный газовый состав альвеолярного воздуха и артериальной крови. Если $V_a/Q<0,8$, то, следовательно, перфузия преобладает над вентилицией, снижается оксигенация крови, возникает гипоксемия, возможна и гиперкапния. В этой ситуации гипервентиляция легко устраняет гиперкапнию, однако восполнение дефицита кислорода возможно только при дыхании кислородом.

Преобладание вентилиции над перфузией (например, гипервентиляционный синдром при неврозах, лихорадке, печеночной недостаточности и др.) характеризуется увеличением $V_a/Q>1,0$, развитием гипокапнии и газового алкалоза. Эффективность вентилиции снижается, а поступающий в избытке воздух увеличивает функциональное мертвое пространство. Повышается работа аппарата дыхания по отношению к газообмену, нарастает кислородная задолженность дыхательных мышц. При небольшой распространенности и выраженности вентилиционно-перфузионных нарушений эффективно включается механизм гипоксической вазоконстрикции, происходит перераспределение кровотока в соответствии с интенсивностью вентилиции. Это препятствует развитию гипоксемии и гипоксии. При диффузионных нарушениях компенсаторные механизмы оказываются несостоятельными и развивается гипоксемия.

Дифференциально-диагностическим критерием повышенного шунтирования является очень незначительное повышение $раО_2$ при вдыхании чистого кислорода. Это объясняется тем, что смешение хорошо оксигенированной крови с венозной кровью суммарно всегда ведет к существенному снижению $раО_2$.

Неравномерная вентилиция у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких вначале проявляется в резком повышении вентилиционно-перфузионного градиента за счет увеличения объе-

ма вентилируемого пространства. По мере прогрессирования процесса значение V_a/Q постепенно нормализуется, затем становится ниже нормы вплоть до $V_a/Q=0$, что свидетельствует о полном шунтировании крови. Результатом описанного процесса является нарастающая гипоксемия.

Для хронической легочной недостаточности характерны: цианоз, полиглобулия, легочная гипертензия.

Степень дыхательной недостаточности определяется характером и выраженностью одышки, наличием цианоза, а также нарушениями функциональных показателей внешнего дыхания.

Одышка может развиваться в условиях гипоксии, гиперкапнии, изменения тонуса дыхательных мышц или положения грудной клетки (например, уменьшение чувства одышки после первого вдоха при проведении пробы с задержкой дыхания, несмотря на низкую концентрацию $раО_2$ и высокую – $раСО_2$), снижения активности рецепторов растяжения (например, механическое ограничение увеличения объема грудной клетки), повышения эфферентной активности дыхательного центра, увеличения резистентности дыхательных путей и уменьшения растяжимости и эластичности легочной ткани (при этом дыхательная мускулатура гипертрофируется, что, в свою очередь, благодаря активации рецепторов, стимулирует дыхательные мышцы). Субъективно одышка воспринимается как чувство нехватки воздуха, ощущение дискомфорта, чаще всего связанное с гипоксемией и повышенной работой дыхательных мышц.

Степень одышки у пациентов с легочной патологией коррелирует с выраженностью нагрузки и потребностью при этом в кислороде аппарата внешнего дыхания. Однако известно, что люди, испытывающие состояние депрессии, страха, истерии, ощущают чувство нехватки воздуха, неадекватное уровню оксигенации крови. Одышка не является специфическим симптомом, характерным для легочной патологии. Заболевания сердечно-сосудистой системы, ожирение, неврозы, стресс могут сопровождаться одышкой. При этом органических изменений аппарата внешнего дыхания может не быть.

В клинике проводят оценку дыхания в покое и при нагрузке. Имеется положительная корреляция между одышкой, возникающей при нагрузке, и индексом, который определяется как отношение МОД к максимальному МОД, выраженное в процентах.

Цианоз – состояние, характеризующееся появлением синюшной окраски кожных покровов и слизистых оболочек при концентрации восстановленного гемоглобина в капиллярной крови более 3,1 ммоль/л (в норме до 2,48 ммоль/л).

Клинически выделяют три степени хронической дыхательной недостаточности:

1-я степень – включение компенсаторных механизмов только в условиях нагрузки, при которой у здоро-

вого человека нет необходимости их включения. Больной выполняет полный объем только повседневных нагрузок.

2-я степень – возникновение одышки при незначительном физическом напряжении и включение компенсаторных механизмов уже в состоянии покоя. Компенсаторная гипервентиляция обеспечивает нормальную оксигенацию крови, поэтому гипоксемии может и не быть. Повседневные нагрузки больной выполняет с трудом. Легочные объемы в определенной степени имеют отклонения от должных величин.

3-я степень – одышка выражена в покое. Избыточная вентиляция не обеспечивает адекватного насыщения крови кислородом, из-за нарушения вентиляции и диффузии возникает артериальная гипоксемия и тканевая гипоксия. Резко снижена способность выполнять даже незначительные нагрузки.

Функциональные критерии дыхательной недостаточности:

- рестриктивные нарушения – снижен ДО и ЖЕЛ; вдох укорочен; отношение вдоха в общему времени дыхательного цикла меньше 0,43;
- обструктивные нарушения – снижены динамические (скоростные) показатели – МВЛ, ФЖЕЛ, из-за повышенного сопротивления дыхательных путей. Выдох удлиняется, его отношение ко времени вдоха становится больше 1,3. Увеличение продол-

жительности форсированного выдоха до 4 с свидетельствует об умеренной обструкции дыхательных путей, больше 10 с – о тяжелой обструкции. Статические объемы легких могут оставаться нормальными;

- нарушения диффузии – гипоксемия на фоне нормо- или гипокапнии; произвольная гипервентиляция не уменьшает, а даже усиливает гипоксемию;
- нарушения перфузии, наличие патологического шунтирования крови – гипоксемия сохраняется и почти не изменяется, несмотря на ингаляцию кислорода. Исследование лучше проводить дважды: при вдыхании воздуха и 100% кислорода;
- показатели газового состава крови: артериальная гипоксемия, артериальная гиперкапния, компенсированный или декомпенсированный ацидоз.

Для выявления скрытой формы хронической дыхательной недостаточности, уточнения ее патогенеза, определения пределов и резервов системы дыхания необходимо проводить функциональные исследования при дозированной физической нагрузке. С этой целью используют велоэргометры, беговые дорожки, лестницы. Нагрузку выполняют кратковременно, но с большой мощностью, продолжительно, но с малой мощностью, и с возрастающей мощностью. Результаты функциональных проб соотносят с затрачиваемой энергией.

**Схема исследования больных
с заболеваниями органов дыхания**

I этап. Субъективное исследование (расспрос больного):

1. Жалобы.
2. Anamnesis morbi.
3. Anamnesis vitae.

II этап. Объективное исследование:

1. Общий осмотр.
2. Осмотр грудной клетки.
3. Пальпация грудной клетки.
4. Перкуссия грудной клетки.
5. Аускультация легких.
6. Исследование других органов и систем (клиническое).
7. Лабораторные методы исследования.
8. Инструментальные методы исследования (спирография, рентгенография и др.).

Жалобы

- А. Одышка (dispnœ)* по происхождению может быть:
- за счет нарушения функции дыхательного аппарата;
 - за счет патологии сердечно-сосудистой системы;
 - за счет нарушения транспортной функции крови;
 - за счет патологии ферментов дыхательного цикла Кребса органов и тканей;
 - черепно-мозговая травма (за счет центрального генеза).

Одышка при нарушении функции дыхательного аппарата может быть в результате следующих причин:

- со стороны дыхательных путей – препятствие для прохождения воздуха;
- со стороны легочной ткани – уменьшение площади дыхательной поверхности легких, снижение эластичности легочной ткани;
- со стороны плевры – скопление жидкости в плевральной полости, спайки между париетальным и висцеральным листками плевры;
- со стороны дыхательных мышц – слабость, парез или спазм;
- со стороны грудной клетки – окостенение хрящей, уменьшение ее подвижности, перелом ребер.

Появление одышки во всех случаях связано с гипоксией и гиперкапнией и накоплением в крови недоокисленных продуктов метаболизма с развитием ацидоза.

По своему характеру легочная одышка может быть:

- инспираторная, при которой затруднен главным образом вдох; характерна для механического препятствия в верхних дыхательных путях (нос, глотка, гортань, трахея). Дыхание при этом замедлено, и при выраженном сужении дыхательных путей вдох становится громким (стридорозное дыхание);
- экспираторная – с затрудненным выдохом, наблюдается при уменьшении эластичности легочной ткани (эмфизема легких) и при сужении мелких бронхов (бронхиолит, бронхиальная астма);
- смешанная – затруднены обе фазы дыхательных движений, причина – уменьшение площади дыхательной поверхности (при воспалении легкого, отеке легкого, сдавлении легкого извне – гидроторакс, пневмоторакс).

Очень сильная, граничащая с асфиксией одышка называется удушьем. Удушье, наступающее приступами, называется астмой (например, бронхиальная астма, кардиальная астма). При проведении опроса необходимо помнить, что одышка может быть субъективной (ощущение затруднения дыхания в виде стеснения в груди, невозможность полностью расправить грудную клетку на вдохе или освободить грудную клетку на выдохе, чувство нехватки воздуха). Именно субъективная одышка выявляется при расспросе больного. Объективная одышка определяется объективными методами исследования: изменение частоты, ритма и глубины дыхания, участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры верхнего плечевого пояса. Кроме того, одышка может быть физиологической (при физической нагрузке или эмоциональном стрессе) и патологической.

Б. Кашель (tussis) представляет собой сложнорефлекторный акт, возникающий как защитная реакция при скоплении в гортани, трахее, бронхах секрета – мокроты, крови, либо при попадании в них инородных тел.

Кашель является важным защитным механизмом очищения бронхов от избыточно накопившегося сек-

рета. Он возникает при раздражении рецепторов блуждающего нерва в кашлевых рефлексогенных зонах слизистой оболочки гортани, голосовых связок, бифуркации трахеи и областей деления крупных и средних бронхов. В мелких бронхах рецепторов кашлевого рефлекса нет.

Механизм кашлевого толчка сводится к глубокому вдоху с последующим внезапным и усиленным выдохом, причем начало выдоха происходит при закрытой голосовой щели. Кашлевой толчок – это «воздушный выстрел через суженную голосовую щель».

Оценивая кашель, необходимо обратить внимание на его ритм, тембр и характер, на время его появления и обстоятельства, при которых он появляется.

1. Ритм:

- 1.1. Кашель в виде отдельных кашлевых толчков, иначе покашливание. Наблюдается при ларингитах, трахеобронхитах, часто у курильщиков.
- 1.2. Кашель в виде ряда следующих друг за другом кашлевых толчков, повторяющихся с некоторыми промежутками (легочно-бронхиальный кашель).
- 1.3. Приступообразный кашель – при попадании в дыхательные пути инородного тела, при коклюше, бронхиальной астме, при легочных кавернах, при поражении бронхиальных лимфатических узлов.

2. По тембру:

- 2.1. Короткий и осторожный кашель, обычно сопровождающийся болезненной гримасой (сухой плеврит, начало крупозной пневмонии).
- 2.2. Лающий кашель (набухание ложных голосовых связок, сдавление трахеи опухолью или зобом, поражение гортани, истерия).
- 2.3. Сиплый кашель (воспаление голосовых связок).
- 2.4. Беззвучный кашель (изъязвление голосовых связок, отек голосовых связок, резкая общая слабость).

3. По характеру:

- 3.1. Сухой кашель (без выделения мокроты).
- 3.2. Влажный кашель (с мокротой).

4. По времени появления:

- 4.1. Утренний кашель (хроническое воспаление верхних дыхательных путей) – кашель «при умывании».
- 4.2. Вечерний кашель (бронхиты, пневмония).
- 4.3. Ночной кашель связан с ночным повышением тонуса блуждающего нерва (туберкулез легких, увеличение бронхопульмональных лимфоузлов).

5. По условиям, при которых возникает, или по явлениям, которыми сопровождается:

- 5.1. Кашель, возникающий при перемене положения тела, наблюдается при наличии в легком полости (бронхоэктатическая болезнь, абсцесс, гангрена легкого, кавернозный туберкулез); содержимое полости в определенном положении выделяется

в бронх и откашливается (обращая внимание на то, при каком положении появляется кашель, можно установить локализацию полости).

- 5.2. Кашель, возникающий при приеме пищи, наблюдается при сообщении пищевода с трахеей или бронхом (рак пищевода, изъязвившийся и прорвавшийся в бронх).
- 5.3. Кашель, сопровождающийся выделением больших количеств мокроты («полным ртом»), характерен для опорожнения полости.
- 5.4. Кашель, сопровождающийся рвотой, – при коклюше у детей, при фарингите (из-за раздражения чувствительной слизистой зева вязкой мокротой).

В. Выделение мокроты. Мокротой (sputum) называют выделения из дыхательных путей, выбрасываемые наружу при кашле. Мокрота – явление всегда патологическое. Механизм выделения мокроты включает в себя три момента: действие мерцательного эпителия слизистой бронхов, сокращение бронхиальных мышц, кашлевой толчок.

Для оценки мокроты как признака (симптома) заболеваний органов дыхания при расспросе больного и при непосредственном осмотре мокроты необходимо учитывать: количество, консистенцию, характер, цвет, запах, примеси.

1. Количество – сильно варьирует от незначительного (следы) до 1-2 л в сутки. Обычно при расспросе больного ориентируются на объем граненого стакана. Большое количество мокроты указывает на наличие полости в легком.
2. Консистенция мокроты – чем больше слизи, тем мокрота более вязкая и наоборот.
3. Характер мокроты:
 - 3.1. Слизистая – вязкая, бесцветная и прозрачная или белесоватая (при начале острой пневмонии, бронхита).
 - 3.2. Серозная – жидкая, прозрачная или опалесцирующая (напоминает мыльный раствор) – характерна для отека легкого.
 - 3.3. Гнойная – зеленоватая, сливкообразной консистенции (при прорыве абсцесса в бронх);
 - 3.4. Слизисто-гнойная – наиболее частый вид – типична для большинства воспалительных процессов бронхов и легких.
 - 3.5. Серозно-гнойная – при стоянии разделяется на 3 слоя: верхний (пенистый), средний (жидкий) и нижний (комковато-илистый гнойный). Такая 3-слойная мокрота может наблюдаться при гангрене легкого.
 - 3.6. Кровянистая – содержит примесь крови. Кровь может происходить из различных отделов воздухоносных путей или примешиваться к мокроте в полости рта. Различают: мокрота с кровью в виде прожилок или кровянистых сгустков (туберкулез, бронхоэктазы, опухоли), розо-

вая мокрота (отек легких), ржавая мокрота (крупозная пневмония), мокрота малинового цвета (опухоль легких), черного цвета (инфаркт легкого).

4. Цвет мокроты может быть самый разнообразный. Например, зеленоватый при гнойной мокроте, красный с примесью крови.
5. Запах мокроты: в большинстве случаев отсутствует, но при гангрене легкого со зловонным гнилостным запахом.
6. Примеси пищи могут быть при наличии свища между трахеей и пищеводом, частицы опухоли при опухоли легкого, крови при кровохарканьи.

Г. Кровохарканье (haemoptoe). Наблюдается при туберкулезе легких, вирусной пневмонии, опухоли легких, абсцессе и гангрене легких. При заболеваниях сердечно-сосудистой системы кровохарканье встречается в случае застоя крови в малом круге кровообращения (митральный стеноз), тромбозе или эмболии сосудов легочной артерии (ТЭЛА) и развитии инфаркта легкого.

Кровохарканье может быть в виде прожилок крови в мокроте или кровь может диффузно окрашивать мокроту. Кровь, выделяемая при кашле, может быть свежей (алой) или измененной. Алая кровь в мокроте встречается при туберкулезе легких, бронхогенном раке легких.

При крупозной пневмонии выделяется мокрота ржавого цвета за счет распада эритроцитов и образования пигмента гемосидерина. В случаях, когда количество крови, выделяемой с мокротой, превышает 50 мл, говорят о легочном кровотечении. Легочное кровотечение наблюдается при туберкулезе легких, раке легкого, бронхоэктазах, абсцессе легких.

Легочное кровотечение необходимо отличать от желудочно-кишечного кровотечения: при желудочно-кишечном кровотечении кровь темного цвета с примесью пищи, реакция кислая, а при легочном – кровь алого цвета, пенистая, с пузырьками воздуха, щелочной реакции, сопровождается сильным кашлем.

Д. Боль (dolor). Боли, связанные с заболеванием дыхательной системы, обусловлены главным образом поражением плевры, т. к. поражение легочной ткани не вызывает болевых ощущений. Боль обычно локализуется в грудной клетке, особенно в боковых ее частях («боль в боку»). При поражении диафрагмальной плевры боль локализуется в верхней части живота. Характерным признаком плевральных болей является их усиление при вдохе, при глубоком дыхании, при кашле. Чаще всего плевральные боли наблюдаются при сухом плеврите из-за трения плевральных листков друг о друга.

Если плеврит выпотной (экссудативный), то боли будут беспокоить только в начальном периоде болезни, пока при небольшом количестве выпота (экссудата) плевральные листки еще соприкасаются друг с другом. Для уменьшения болей пациенты стараются дышать поверхностно, задерживают кашлевые толчки, лежат на стороне поражения плевры (для уменьшения

экскурсии грудной клетки). Плевральные боли усиливаются при наклоне тела в здоровую сторону.

Из заболеваний легких болевыми ощущениями сопровождаются те, при которых в патологический процесс вовлекается плевра (крупозная пневмония, инфаркт легкого, туберкулез легкого). Очень сильные боли бывают при поражении плевры опухолевым процессом. Боли в грудной клетке плеврального происхождения необходимо отличать от болей другого генеза:

- при опоясывающем лишае (herpes zoster);
- при поражении межреберных мышц (миозит);
- при поражении ребер (переломы);
- при поражении межреберных нервов;
- сердечно-сосудистого происхождения;
- при поражении печени и желчевыводящих путей (отраженные боли).

Все эти боли имеют свои отличительные особенности.

Кроме 5 основных жалоб, у больных с заболеваниями органов дыхания могут быть общие жалобы: головная боль, повышение температуры, озноб, потливость, слабость, недомогание, снижение аппетита и др.

Anamnesis morbi

Анамнез заболевания при поражении органов дыхания существенно помогает распознать заболевание. Так, внезапное начало с ознобом и подъемом температуры до высоких цифр, боль в боку и кашель со ржавой мокротой делают диагноз пневмонии почти несомненным. Постепенное начало заболевания, периоды обострения (весной и осенью) и ремиссии, нарастающая одышка, кашель с мокротой характерны для прогрессирующего хронического бронхита.

Anamnesis vitae

Анамнез жизни позволяет выявить факторы риска бронхолегочной патологии: проживание в экологически неблагоприятных районах с запыленностью и загрязненностью атмосферы, профессиональные вредности, курение (в т. ч. пассивное), употребление алкоголя, социально-экономические факторы, контакт с больным туберкулезом, наследственная предрасположенность, аллергологический отягощенный анамнез.

Status praesens

Общий осмотр дает много ценной информации. Обращают внимание на то, нет ли вынужденного положения. Например, при приступе бронхиальной астмы больной сидит, опираясь на руки (висит на руках).

У части больных можно отметить синюшное окрашивание губ, кожных покровов рук, лица (цианоз) – встречается при воспалении легких, обструктивном бронхите, туберкулезе легких. Причиной цианоза является нарушение газообмена в легких с гипоксией и гиперкапнией крови. При крупозной пневмонии можно выявить гиперемию (румянец) лица с одной стороны, соответствующей пораженному легкому вследствие раз-

дражения соответствующего симпатического нерва. У части больных можно обнаружить симптом «барабанных палочек» (утолщение концевых фаланг пальцев рук) и симптом «часовых стекол» (выпуклость ногтевых пластинок). Эти симптомы характерны для длительных и изнуряющих заболеваний (легочные нагноения, бронхоэктатическая болезнь).

Исследование шеи может обнаружить увеличенные шейные лимфоузлы у больных туберкулезом легких.

А. Осмотр грудной клетки

Его лучше проводить в положении больного стоя или сидя с обнаженным до пояса туловищем при равномерном дневном освещении и температуре около 20-25°C. Осмотр грудной клетки проводится последовательно сверху вниз, спереди назад, справа налево (или со здоровой стороны на больную):

1. Определяем форму грудной клетки, учитывая: соотношение передне-заднего и бокового размеров, выраженность над- и подключичных ямок, угол Людовика, величину эпигастрального угла, ход ребер в боковых отделах, расположение лопаток. Форма грудной клетки может быть физиологической, патологической. Физиологическая грудная клетка отличается симметрией и гармоничностью всех своих линий (допускается некоторое преобладание более развитой правой половины). Различают нормостеническую, астеническую, гиперстеническую форму грудной клетки. Варианты патологической грудной клетки:

1.1. Эмфизематозная – укороченная, резко расширенная, бочковидная, находится как бы в положении максимального вдоха с горизонтально расположенными ребрами, высоко поднятыми плечами, короткой шеей, – это инспираторная форма грудной клетки с наиболее резко выраженными чертами грудной клетки гиперстеника. Такая форма грудной клетки встречается при приступе бронхиальной астмы, при эмфиземе легких.

1.2. Паралитическая грудная клетка резко удлинена, уплощена, как бы опущена и находится в положении максимального выдоха. Ребра сильно наклонены книзу, ключицы резко выступают, над- и подключичные ямки западают, лопатки отстают от грудной клетки (*scapulae alatae*) – это экспираторная форма грудной клетки. Встречается у резко исхудавших лиц астенического телосложения при туберкулезе, раке легкого.

1.3. Воронкообразная грудная клетка – грудь сапожника – имеет аномалию в виде углубления соответственно нижней части грудины.

1.4. Ладьевидная грудная клетка – углубление, по форме схожее с углублением лодки, располагается в верхней и средней части грудины (в отличие от воронкообразной грудной клетки).

1.5. Рахитическая грудная клетка – имеет два характерных признака: резко выдающаяся вперед

грудная кость в виде вертикального («куриная грудь») или горизонтального выступа, четкообразные утолщения на месте перехода реберных хрящей в кость – «рахитические четки».

2. Определяем деформацию грудной клетки: выбухание частей грудной клетки, западение частей грудной клетки, расположение ключиц, расположение лопаток, изменение позвоночника.

2.1. При искривлении позвоночника: вбок (сколиоз), назад (кифоз) с образованием горба (*gibbus*), вперед (лордоз), сочетанные искривления позвоночника в сторону и кзади (кифосколиоз). Данные деформации грудной клетки ведут к тяжелым нарушениям функции дыхательного аппарата.

2.2. Односторонние деформации грудной клетки:

2.2.1. Увеличение в размерах одной из половин грудной клетки: скопление жидкости в плевральной полости (гидроторакс), скопление воздуха в плевральной полости (пневмоторакс), одновременно и жидкость, и воздух в плевральной полости (гидропневмоторакс).

2.2.2. Уменьшение в размерах одной половины или части грудной клетки: удаление части или всего легкого (лобэктомия, пульмонэктомия) при туберкулезе, раке легкого; сморщивание части легкого при разрастании соединительной ткани после туберкулеза легких, пневмонии; спадение части легкого (ателектаз); развитие плевральных спаек. Уменьшение или увеличение объема одной из половин грудной клетки приводит к тому, что грудная клетка становится асимметричной.

3. Симметричность участия обеих половин грудной клетки в акте дыхания. Отставание одной из половин грудной клетки в акте дыхания может наблюдаться при уменьшении или увеличении объема одной из половин грудной клетки, о чем уже сказано выше.

Кроме того, отставание одной из половин грудной клетки в акте дыхания может наблюдаться и при физиологической грудной клетке без деформаций в случаях крупозной пневмонии, абсцесса легкого и др. патологических процессов, ведущих к одностороннему снижению площади дыхательной поверхности. Усиливает отставание пораженной половины грудной клетки в акте дыхания вовлечение в патологический процесс плевры.

4. Определение типа дыхания, ритма и частоты дыхания в минуту.

4.1. Тип дыхания. Физиологические варианты: грудной (реберный), брюшной (диафрагмальный), смешанный. Если дыхательные движения осуществляются за счет сокращения межреберных

мышц, то говорят о грудном типе (присущ женщинам). При брюшном типе дыхания дыхательные движения осуществляются за счет сокращения диафрагмы (чаще встречается у мужчин). При смешанном типе дыхания дыхательные движения происходят за счет сокращения межреберных мышц и диафрагмы (встречается у лиц пожилого возраста). В условиях патологии тип дыхания, обычный для данного человека, может извращаться. Например, брюшной тип дыхания превращается в грудной при асците, аппендиците, гепатомегалии. Грудной тип дыхания превращается в брюшной при патологии легких (туберкулез, пневмония) или плевры (плевриты), а также при болях в грудной клетке (межреберная невралгия, сухой плеврит). Брюшной или грудной тип дыхания превращается в смешанный при приступе бронхиальной астмы.

4.2. Частота дыхания. Норма для взрослого человека в покое 14-20 в мин., у новорожденного 40-45 движений в мин. С возрастом частота дыхательных движений урежается. Урежение (bradipное) частоты дыхательных движений физиологическое наблюдается во сне (12-14 в мин.). Учащение (tachipное) частоты дыхательных движений в норме наблюдается при физическом и нервно-психическом перенапряжении. В патологических условиях урежение ЧДД наблюдается при сужении гортани или трахеи (замедление вдоха) и нередко при сужении мелких бронхов во время приступа бронхиальной астмы (замедление выдоха), а также при диабетической коме, повышении внутричерепного давления и при угнетении дыхательного центра. Учащение ЧДД в патологических условиях наблюдается при лихорадке, при большинстве заболеваний органов дыхания, затрудняющих обмен газов в легких (пневмония, эмфизема, ателектаз, гидро- и пневмоторакс и т. п.), при высоком стоянии диафрагмы, а также при заболеваниях органов кровообращения.

4.3. Ритм дыхания в физиологических условиях должен быть правильным. При ряде патологических состояний ритм дыхания нарушается. Если нарушение ритма дыхания повторяется в определенной последовательности, то такое дыхание называется периодическим. Варианты периодического дыхания: дыхание Чейн-Стокса, дыхание Биота.

Дыхание Чейн-Стокса: периоды апноэ (остановки дыхания) чередуются с периодами глубокого дыхания. У детей и у пожилых людей такое дыхание может наблюдаться в норме во время сна. Дыхание Чейн-Стокса может наблюдаться при сердечной недостаточности, уремии,

угнетении дыхательного центра фармакологическими препаратами, поражении мозга (как правило, при двустороннем поражении полушарий или промежуточного мозга).

Дыхание Биота: атаксическое дыхание характеризуется отсутствием какой-либо ритмичности. Оно может быть поверхностным или глубоким и сопровождаться короткими паузами. Причины – поражение мозга или угнетение дыхательного центра фармакологическими препаратами. *Дыхание Куссмауля:* глубокое дыхание, обусловленное метаболическим ацидозом (рН крови 7,2-6,95). Оно может быть учащенным, редким или иметь нормальную частоту.

Б. Пальпация грудной клетки

Задачи: уточнение данных осмотра, определение болезненности грудной клетки, определение эластичности (резистентности) грудной клетки, определение голосового дрожания. Пальпацией уточняем форму грудной клетки, симметричность участия обеих половин грудной клетки в акте дыхания. Пальпацией можно выявить локализацию болезненности в грудной клетке, ее распространенность при патологии ребер, мышц, при воспалении межреберных мышц – межреберной невралгии.

Плевральные боли пальпаторно не выявляются. Боли в грудной клетке плеврального происхождения усиливаются при наклоне туловища в здоровую сторону. Плевральные боли уменьшаются, если грудную клетку иммобилизовать, сдавив ее с боков руками (симптом Яновского).

У здорового человека грудная клетка эластичная (эластичность определяется путем надавливания на грудную клетку в передне-заднем направлении (грудина – позвоночник) и в боковых отделах). Эластичность грудной клетки снижается при эмфиземе легких (повышение воздухонаполненности легких), при гидротораксе (жидкость в плевральной полости), ателектазе (спадение легких), обширном воспалении легкого, при опухоли плевры и легких, а также в старческом возрасте.

Голосовое дрожание (cremitus vocalis) – это пальпаторное определение проведения голоса на грудную клетку. Голосовое дрожание определяется путем наложения ладоней или концевых фаланг пальцев рук на симметричные места грудной клетки. У здорового человека голосовое дрожание в симметричных участках ощущается примерно одинаково, в верхних участках несколько громче, в нижних – слабее. При патологических состояниях органов дыхания голосовое дрожание может быть усиленным, ослабленным или совсем не определяется.

Усиление голосового дрожания – когда большой участок легочной ткани или целая доля легкого становится плотной, безвоздушной при условии, что проходимость бронха сохранена (крупозная пневмония, тубер-

кулез, компрессионный ателектаз). Ослабление голосового дрожания – при скоплении в плевральной полости жидкости или воздуха, при закупорке крупного бронха инородным телом или опухолью. При эмфиземе легких наблюдается равномерное симметричное ослабление голосового дрожания. В физиологических условиях ослабление голосового дрожания наблюдается при ожирении. Отсутствие голосового дрожания наблюдается при большом экссудате в плевральной полости.

В. Перкуссия

Перкуссия (percussio) – (лат. дословно «через кожу»), – метод исследования, основанный на выстукивании по поверхности тела с одновременной оценкой получаемых звуков. Перкуссия была известна древним врачам, однако датой рождения метода перкуссии следует считать 1761 г., когда венский врач Ауэнбруггер опубликовал свое сочинение о непосредственной перкуссии (постукивании концами сложенных и полусогнутых пальцев правой руки непосредственно по грудной клетке). В 1827 г. Пиорри предложил вместо непосредственной перкуссии посредственную, производя удары пальцем по приложенному к телу плессиметру, получая при этом более ясные и отчетливые удары. В 1841 г. Винтрих предложил посредственную перкуссию при помощи молоточка и плессиметра (инструментальный этап перкуссии).

В настоящее время используется пальце-пальцевой метод перкуссии. Преимущества этого метода: врач независим от инструмента, плессиметр-палец удобен и легко приспособляется к любой поверхности тела, оценка перкуссии производится на основании одновременно акустических и осязательных ощущений.

При постукивании по телу человека возникают колебательные движения органов и тканей, расположенных вглубь от места перкуссии. Характер этих колебаний (амплитуда, частота, продолжительность) определяется строением подлежащих органов, состоянием и свойством тканей, а также силой перкуторного удара. Перкуссия грудной клетки дает все три основные разновидности перкуторного тона: ясный (легочный), тупой, тимпанический.

Ясный легочный звук получается при перкуссии тех мест грудной клетки, где непосредственно за грудной клеткой лежит неизменная легочная ткань. Легочный звук продолжительный, низкий, громкий, нетимпанический.

Тупой (или притупленный) звук получается на грудной клетке всюду, где к ней прилегают плотные паренхиматозные органы – сердце, печень. В патологических условиях притупленный перкуторный звук наблюдается при уменьшении воздушности легочной ткани или заполнении плевральной полости жидкостью. Звук высокий, тихий, короткий, нетимпанический.

Тимпанический звук – получается при перкуссии грудной клетки всюду, где к грудной клетке прилежат

полости, содержащие воздух. Звук громкий, длительный, низкий или высокий. В норме тимпанический звук встречается при перкуссии живота над кишечником, желудком.

Задачи перкуссии легких: выявление патологических очагов (процессов) в легких и плевральных полостях, определение границ легких, подвижности нижнего края легких, границ и размеров патологического очага. В связи с этим различают сравнительную перкуссию и топографическую перкуссию. Вначале проводят сравнительную перкуссию.

Перкуссию лучше проводить в вертикальном или сидячем положении пациента; при перкуссии стоя руки пациента должны быть опущены вниз, в положении сидя – руки на коленях. Обнажение больного до пояса. Перкуссия осуществляется при спокойном, ровном дыхании.

Проведение перкуссии требует соблюдения ряда правил. Существуют общие правила перкуссии, основными из которых являются:

1. Палец-плессиметр (средний палец левой кисти) должен плотно соприкасаться с перкутируемым участком, а остальные пальцы отделены от него.
2. Перкутирующий палец (средний палец правой кисти) должен быть согнут под прямым углом.
3. Перкуторный удар должен наноситься не всей рукой, а только путем сгибания и разгибания кисти, то есть только за счет движения в одном лучезапястном суставе.
4. Удары следует наносить коротко и отрывисто.

Сравнительная перкуссия

При проведении сравнительной перкуссии следует придерживаться следующих правил: перкутировать строго на симметричных местах, сила перкуторного удара должна быть одинакова – средняя, перкуссию начинают с правой стороны или со здоровой стороны на больную. Сравнительная перкуссия проводится в определенной последовательности – сверху вниз, спереди назад.

Перкутируют в следующих симметричных точках:

1. Над ключицами (верхушка легких).
2. По ключицам (ключица – плессиметр).
3. Под ключицами (1-е межреберье).
4. 2-е межреберье по срединно-ключичной линии.
5. 4-е межреберье на 1 см латеральнее срединно-ключичной линии.
6. 6-е межреберье по средней подмышечной линии.
7. Над лопатками.
- 8-9. В межлопаточной области 2 раза: на уровне верхнего угла и нижнего угла лопаток, палец-плессиметр располагается вертикально, лопатки максимально отведены в стороны, для чего пациент скрещивает руки на груди.
10. Под лопатками (6-е межреберье) – руки пациента опущены вниз.

У здорового человека при сравнительной перкуссии в симметричных точках звук может быть не совсем оди-

наковым. Так, над правой верхушкой звук несколько тише и короче в правой подмышечной области по сравнению с левой.

При патологических процессах перкуторный звук может изменяться либо в сторону тупого, либо тимпанического. В сторону тупого различают: укорочение, притупление, тупой звук, абсолютно тупой звук (бедренная тупость).

Эти изменения появляются в случаях, когда в легких уменьшается воздушность или воздушность утрачивается полностью, ткань становится более плотной (в ранние стадии крупозной пневмонии); притупление – при очаговой пневмонии, тупой – легкое безвоздушно-крупозное воспаление переходит в стадию «опеченения» (легкое становится плотным, как печень); тупой звук – при ателектазе. Абсолютно тупой звук определяется при скоплении жидкости в плевральных полостях над проекцией этой жидкости.

Тимпанический оттенок или тимпанический звук – когда легкое содержит много воздуха (например, при эмфиземе – коробочный звук, разновидность тимпанического).

Локальное появление тимпанического звука – при наличии полости в легком (при абсцессе, туберкулезной каверне), если она опорожнена. Тимпанический звук с металлическим оттенком наблюдается при открытом пневмотораксе.

Топографическая перкуссия

Основные правила топографической перкуссии: сила перкуторного удара тихая, палец-плессиметр располагается параллельно определяемой границе, передвижение пальца-плессиметра на ширину не более 1 пальца или 1 см. Отметка границы ставится по краю пальца-плессиметра со стороны звука, от которого перкутируем. Соблюдение последовательности: определение расположения верхушек спереди, определение расположения верхушек сзади, определение нижних границ легких по вертикальным линиям, определение экскурсий нижнего легочного края по вертикальным линиям, определение границ и размеров патологического очага.

Верхние границы легких спереди располагаются в физиологических условиях на 3,5-4 см выше ключиц. Правая верхушка может быть ниже левой на 0,5-1 см. Сзади – на уровне остистого отростка VII шейного позвонка. В патологических условиях верхушки располагаются выше при эмфиземе легких. Нижние границы легких могут быть приподняты при беременности, асците (скопление жидкости в брюшной полости), метеоризме (скопление воздуха), больших опухолях в брюшной полости, при заболеваниях органов дыхания (экссудативном плеврите, гидротораксе и при пневмотораксе). Нижние границы легких могут быть опущены только при эмфиземе легких. Подвижность нижнего легочного края определяется по подмышечным или ло-

паточной линии (чаще по задней подмышечной линии) с той и другой стороны. У здорового взрослого человека она составляет 6-8 см.

Г. Аускультация

Аускультация (auscultatio) – метод объективного исследования больного, основанный на выслушивании естественных звуковых явлений, возникающих в организме и не слышимых на расстоянии. Метод непосредственной аускультации применялся в медицине со времен Гиппократов. Французский врач Лаэннек открыл метод в 1816 г., в 1819 г. обосновал этот метод, подробно и точно описал звуковые явления, возникающие при различных заболеваниях легких и сердца.

В 60-х годах прошлого века метод аускультации введен в практику врачей в России – в клиниках С. П. Боткина (Петербург) и Г. А. Захарьина (Москва) – благодаря работе Сокольского «Обследование болезней слухом и стетоскопом» (1835 г.).

Аускультацию по способу разделяют:

1. На непосредственную (проводится выслушивание ухом).
2. На посредственную (с помощью стетоскопа, стетофонендоскопа). В медицинской практике в настоящее время используют в основном посредственную аускультацию. Типичный стетоскоп был предложен Филатовым.

При проведении аускультации нужно соблюдать условия: тишина в помещении, соответствующая температура помещения (не ниже 18°C), обнажение больного сверху до пояса (если мешает волосная покров на груди – нужно его смочить), удобное положение врача и больного. Вертикальное положение больного, врач придерживает его левой рукой. Наиболее удобное положение пациента – сидя на табурете, врач справа от него. Дыхание пациента должно быть спокойным, с закрытым ртом. Соблюдать последовательность: начинают справа налево или со здоровой стороны на больную.

Места аускультации легких:

1. Над ключицами (верхушка легких).
2. Под ключицами.
3. 2-е межреберье по срединно-ключичной линии.
4. 4-е межреберье на 1 см кнаружи от срединно-ключичной линии.
5. В глубине подмышечной ямки (выслушивают верхние доли справа и слева).
6. 4-е межреберье по средней подмышечной линии (справа – средняя доля, слева – верхняя доля).
7. В 6-7-м межреберьях по средней подмышечной линии – нижние доли справа и слева.
8. Сзади – те же точки, что и при перкуссии.

В том случае, если в какой-либо точке аускультации определяются изменения дыхательных шумов, необходимо последовательно и постепенно перемещать стетоскоп от этой точки во все стороны до появления нормальных звуковых явлений (до границы изменения

дыхательных шумов). При выслушивании в точке на одной стороне необходимо сравнивать интенсивность и продолжительность вдоха и выдоха, а при сравнительной аускультации в двух симметричных точках – вдох с вдохом, выдох с выдохом. Все аускультативные явления со стороны органов дыхания можно разделить на основные дыхательные шумы и побочные.

Дыхательные шумы

Основные дыхательные шумы лучше выслушивать при спокойном дыхании пациента через нос (рот закрыт), побочные – при более глубоком дыхании через открытый рот. Вначале определяем тип дыхания, а затем побочные шумы.

Основные дыхательные шумы

У здорового человека выслушиваются два основных дыхательных шума (2 типа дыхания):

1. Везикулярное (альвеолярное) дыхание.
2. Бронхиальное (ларинготрахеальное) дыхание.

Место образования везикулярного дыхания – альвеолы. *Везикулярное дыхание* образуется в альвеолах в результате быстрого расправления их стенок при поступлении в них воздуха во время вдоха и спадении стенок при выдохе. Стенки альвеол при этом приходят в напряжение, колеблются и дают шум, который называется везикулярным дыханием.

Везикулярное дыхание характеризуется как мягкий дующий шум, напоминающий произношение буквы «Ф» при вдохе. Везикулярное дыхание выслушивается на протяжении всего периода вдоха и в начальной части выдоха. Вдох более продолжительный и интенсивный, чем выдох. Графически выдох составляет $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{4}$ вдоха. Выдох короче, т. к. стенки альвеол по мере выхода воздуха при выдохе быстро спадаются, напряжение и колебания гаснут, звуковые явления от их колебания уменьшаются.

Везикулярное дыхание выслушивается лучше там, где масса легочной ткани, примыкающая к поверхности грудной клетки, больше, эталон – во 2-м межреберье по срединно-ключичной линии, в аксиллярной области, ниже углов лопаток.

Изменения или разновидности везикулярного дыхания:

- ослабление везикулярного дыхания,
- усиление везикулярного дыхания,
- жесткое везикулярное дыхание,
- прерывистое (или саккадированное) везикулярное дыхание.

Ослабление везикулярного дыхания в физиологических условиях:

- при резком утолщении подкожно-жировой клетчатки или чрезмерном развитии мышц в области грудной клетки;
- без патологии легких у крайне ослабленных лиц, при болезненности грудной клетки – например, при переломе ребер, когда из-за болей в грудной клетке

больной щадит себя, дышит поверхностно; при поднятии диафрагмы вверх – асцит, метеоризм.

В патологии везикулярное дыхание ослабевает:

- при затруднении поступления воздуха в альвеолы – сужение трахеи, сужение главного бронха (опухоль, отек, инородное тело);
- при утрате легкими эластичности – эмфизема легких;
- при воспалительном набухании альвеолярных перегородок – крупозная пневмония в начальной стадии, при очаговой пневмонии;
- при утолщении плевральных листков или скоплении жидкости или воздуха в плевральной полости. В этом случае затрудняется проведение звуков от альвеол на поверхность грудной клетки;
- при обтурационном ателектазе может не выслушиваться совсем.

Усиление везикулярного дыхания наблюдается реже, чем ослабление. В физиологических условиях усиление везикулярного дыхания может быть при интенсивной физической, мышечной работе, у астеников с тонкой грудной стенкой; у детей до 3 лет дыхание усилено и значительно громче, чем у взрослых. Это дыхание называется пуэрильным.

В патологических условиях – при развитии патологического процесса с одной стороны, при выключении легкого или части его из дыхания (крупозная долевая пневмония, экссудативный плеврит, пневмоторакс). Здоровое легкое берет на себя функцию выключенного легкого – это компенсаторное, или викарное, усиление.

Жесткое везикулярное дыхание. Это более грубое, жесткое, неровное дыхание. При этом дыхании выдох значительно удлиняется, может составлять $\frac{1}{2}$ вдоха. Наблюдается при бронхитах, бронхопневмониях, когда просвет бронхов сужен вследствие воспалительного отека слизистой мелких бронхов и бронхиол.

Различают еще прерывистое, или саккадированное, дыхание. Это дыхание характеризуется тем, что дыхательный шум на вдохе выслушивается не равномерно, а в виде отдельных коротких прерывистых вдохов с паузами между ними; выдох единый. Саккадированное дыхание можно выслушать в физиологических условиях, например, у плачущего ребенка, когда во время плача имеет место неравномерное сокращение дыхательных мышц, при выслушивании пациентов в холодном помещении. Появление саккадированного дыхания на ограниченном участке, особенно на верхушке легкого, свидетельствует о затруднении прохождения воздуха в альвеолы вследствие воспалительного набухания слизистой бронхов или наличия в мелких бронхах секрета, суживающего бронх. Может быть при туберкулезе.

Бронхиальное дыхание образуется в гортани, трахее при прохождении воздуха через голосовую щель (место образования бронхиального дыхания – голосовая щель). Воздух во время вдоха, проходя через узкую голосовую щель, вызывает завихрения, дающие шум. В фазу выдоха воздух, проходя из трахеи

в более широкую гортань, совершает также вихревые движения, создается шум. А так как в фазу выдоха голосовая щель уже, то и звуки при выдохе становятся сильнее, продолжительнее, грубее.

Возникающие при движении воздуха через гортань шумы распространяются по бронхиальному дереву, но не проводятся на грудную клетку. Это дыхание по месту его образования называется ларинготрахеальным. Бронхиальное дыхание можно воспроизвести, произнося букву «Х» на выдохе. При бронхиальном дыхании выдох длиннее, громче. Эталон бронхиального дыхания в физиологических условиях выслушивается над гортанью, трахеей, в местах проекции на грудную клетку бифуркации трахеи (это яремная ямка), спереди над рукояткой грудины, сзади в межлопаточной области на уровне 3-4-го грудных позвонков, на уровне остистого отростка 7-го шейного позвонка. Над другими участками грудной клетки ввиду массивного слоя легочной ткани, между поверхностью грудной клетки и бронхами бронхиальное дыхание заглушается и не прослушивается.

Если бронхиальное дыхание выслушивается в местах, где в норме выслушивается везикулярное дыхание, то такое бронхиальное дыхание называется патологическим бронхиальным дыханием.

Патологическое бронхиальное дыхание проводится на поверхность грудной клетки при определенных условиях:

1. Заболевания легких, сопровождающиеся уплотнением легочной ткани, когда проходимость приводящего бронха сохранена (это бывает при крупозной пневмонии во 2-й стадии, когда альвеолы заполнены экссудатом, в них не поступает воздух, стенки их не могут колебаться, нет условий для образования везикулярного дыхания; при туберкулезе легких, инфаркте легкого).
2. При компрессионном ателектазе, спадении легкого в связи с поджатием его жидкостью или воздухом. В этих случаях в альвеолы воздух не поступает, колебания их стенок не происходит, везикулярное дыхание не может образоваться, а легочная ткань уплотняется и становится хорошим проводником бронхиального дыхания на поверхность грудной клетки.
3. При наличии в легком полости (абсцесс, каверна), если она свободна от содержимого и сообщается с бронхом. В этих случаях не только улучшаются условия проведения бронхиального дыхания, т. к. вокруг полости всегда есть уплотнение легочной ткани, но и сама полость как резонатор усиливает звуковые явления.
4. При открытом пневмотораксе.

Бронхиальное дыхание имеет разновидности:

1. Амфорическое дыхание. Напоминает звук, который можно получить при вдувании воздуха в пустой сосуд. Amphora – сосуд с узким горлышком. Амфорическое дыхание возникает при наличии в легком по-

лости диаметром не менее 5-6 см, сообщающейся с крупным бронхом, расположенной близко к поверхности грудной клетки. Выдох продолжительнее вдоха, но тише, чем обычное бронхиальное дыхание.

2. Тихое бронхиальное дыхание. Можно выслушать над областью компрессионного ателектаза. Уплотненное легкое располагается ближе к крупным бронхам.
3. Металлическое бронхиальное дыхание характеризуется громким звуком и очень высоким тембром, напоминает звук, возникающий при ударе по металлу. Металлическое бронхиальное дыхание можно выслушать только при открытом пневмотораксе, когда воздух в плевральной полости сообщается с внешней средой.
4. Стенотическое дыхание характеризуется усилением бронхиального дыхания, напоминает звук пилы. Наблюдается при сужении трахеи или крупного бронха и выслушивается в местах выслушивания физиологического бронхиального дыхания.

Побочные дыхательные шумы

1. Хрипы:
 - 1.1. Сухие.
 - 1.2. Влажные.
2. Крепитация.
3. Шум трения плевры.

Побочные дыхательные шумы в норме не выслушиваются. Их лучше выслушивать при глубоком дыхании через рот.

Хрипы (rhonchi) возникают при наличии патологического секрета в дыхательных путях. *Сухие хрипы (rhonchi sicci)* образуются в результате скопления в просвете трахеобронхиального дерева вязкой мокроты, прилипшей к стенке бронха и вибрирующей в результате движения воздуха подобно струнам. Они выслушиваются на вдохе и на выдохе (в обе фазы дыхательного цикла), могут иметь различные оттенки громкости, высоты и тембра, зависящие преимущественно от диаметра пораженных бронхов и скорости движения воздуха в них. В зависимости от суммации звуковых феноменов сухие хрипы делятся на *высокие, дискантовые (rhonchi sibilantes)* и *низкие, басовые (rhonchi sonoris)*. В зависимости от распространенности и выраженности бронховоспалительного процесса они могут быть локальными или распространенными, обильными или скудными.

Влажные хрипы (rhonchi humidi) возникают в результате скопления в просвете бронхов жидкого содержимого любого происхождения (мокрота, транссудат, кровь, аспирационная жидкость), чаще альвеолярного (пневмония, отек легких). Влажные хрипы выслушиваются также на вдохе и на выдохе; в зависимости от калибра бронхов, в которых возникают, они делятся на мелко-, средне- и крупнопузырчатые.

Крепитация (crepitation – треск) возникает в альвеолах и выслушивается только на вдохе. Физическим условием ее образования является появление в просвете

альвеол небольшого количества жидкого содержимого (например, в начальной фазе и в периоде рассасывания пневмонии, при начинающемся отеке легких, когда нет эффекта полного «затопления» альвеол). При этом в фазе выдоха происходит слипание альвеолярных стенок, которые на высоте фазы вдоха образуют при одновременном разлипании большого числа альвеол своеобразный звуковой эффект, напоминающий треск, возникающий при растирании пальцами над ухом небольшого пучка волос.

Шум трения плевры. В норме во время дыхательного акта скольжение париетального и висцерального листков плевры происходит бесшумно – вследствие их гладкой поверхности и наличия небольшого количества жидкости в плевральной полости. При различных патологических состояниях эти физиологические свойства нарушаются и создаются условия для более сильного трения плевральных листков друг о друга с возникновением при этом дополнительного патологического шума – «шума трения плевры». Основными условиями его возникновения являются: появление шероховатостей, неровностей на поверхности плевральных листков (воспаление, отложение фибрина, рубцы, спайки и т. д.) и резкая сухость плевральных листков (сухой плеврит). В последнем случае при появлении выпота в плевральной полости ее листки раздвигаются и шум трения плевры может исчезнуть, несмотря на ухудшение общего состояния больного. Он выслушивается в обеих фазах дыхательного акта, по звуковой окраске напоминает скрип при ходьбе по сухому снегу, сохраняется при имитации акта дыхания.

В ряде случаев возникают трудности при попытке отличить крепитацию от мелкопузырчатых влажных хрипов и шума трения плевры. В таких случаях можно использовать следующие отличительные признаки: крепитация выслушивается только на вдохе, шум трения плевры усиливается при надавливании стетоскопом на грудную клетку в месте выслушивания; другие звуковые феномены при этом не меняются, хрипы могут изменять свой характер после кашля вплоть до полного исчезновения; шум трения плевры при этом не меняется.

Бронхофония. Физические принципы и правила изучения те же, что и при использовании голосового дрожания, в отличие от которого она определяется методом аускультации на фоне шепотной речи («чашка чая»).

Плевральная пункция

Применяется для изучения плеврального содержимого с диагностической целью, а также для удаления выпота из плевральной полости с последующим введением в нее в ряде случаев определенных лекарственных веществ (как правило, антибиотиков или антисептиков). Пункция производится в сидячем положении больного, под местной анестезией, с соблюдением необходимых правил асептики, в 8-9-м межреберьях по

задней подмышечной линии или в области наибольшей перкуторной тупости. Необходимо помнить, что при быстрой эвакуации из плевральной полости большого количества жидкости (более 1500 мл) у больного может развиваться коллаптоидное состояние.

Лабораторные методы исследования

Общий анализ крови

Позволяет выявить ряд диагностически важных признаков: нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево; ускоренная СОЭ; появление токсической зернистости нейтрофилов, которые служат критериями активности, а также в определенной мере степени выраженности воспалительного процесса в бронхолегочной системе. Лейкопения в подобных случаях может явиться прогностически неблагоприятным признаком. Снижение уровня лимфоцитов в крови указывает на недостаточность иммунной системы. При обильных или повторных легочных кровотечениях, а также в случаях тяжелых острых и особенно хронических нагноительных заболеваний легких, злокачественных новообразований может развиваться анемия с падением уровня гемоглобина в крови до 60-50 г/л и ниже. При хроническом кислородном голодании, наоборот, часто развивается эритроцитоз, приводящий к сгущению крови с резким падением СОЭ до 2-3 мм/час.

Исследование мочи

При тяжелых формах легочной патологии часто выявляет наличие белка (лихорадочная альбуминурия, «токсическая почка»). В норме белок в моче обычными лабораторными методами не определяется. Протеинурия может быть отражением легочно-сердечной недостаточности; при эффективном лечении сердечными гликозидами и мочегонными препаратами она обычно исчезает. При хронических нагноительных процессах в легких (bronхоэктатическая болезнь, эмпиема плевры и др.) стойкие патологические изменения в моче отражают развитие амилоидоза.

Исследование мокроты

1. Характер мокроты:
 - 1.1. Слизистая (ОРЗ, катаральный бронхит, бронхиальная астма).
 - 1.2. Слизисто-гнойная (хронический бронхит, пневмония). Представляет собой смесь слизи и гноя с преобладанием слизи.
 - 1.3. Гнойно-слизистая – содержит гной и слизь с преобладанием гноя (хронический гнойный бронхит, бронхоэктатическая болезнь, абсцедирующая пневмония).
 - 1.4. Гнойная – не содержит слизи. Появляется в случае прорыва в дренирующий бронх содержимого абсцесса легкого или эмпиемы плевры.

- 1.5. Слизисто-кровянистая – состоит из слизи с прожилками крови (массивная пневмония, рак бронха).
- 1.6. Слизисто-гнойно-кровянистая – содержит все три составляющих, равномерно перемешанных между собой (бронхоэктазы, туберкулез, рак бронха).
- 1.7. Кровавое отделяемое (легочное кровотечение).
- 1.8. Серозная мокрота – наблюдается при отеке легких (левожелудочковая недостаточность).
2. Консистенция:
 - 2.1. Вязкая.
 - 2.2. Густая.
 - 2.3. Жидкая.
3. Количество мокроты (может варьировать в широких пределах):
 - 3.1. Скудное количество мокроты выделяется при воспалении дыхательных путей (ОРЗ, трахеит, бронхит).
 - 3.2. Обильное количество мокроты (от 0,5 до 2 л) выделяется обычно из полостей в легочной ткани (абсцесс, эмпиема, мешотчатые бронхоэктазы, кистозная гипоплазия), при отеке легких. При отстаивании большой порции гнойной мокроты она разделяется на два слоя – гнойный и серозный (абсцесс легкого) или три – гнойный, серозный и слизистый (бронхоэктазы, туберкулезная каверна).
4. Запах. Свежевыделенная мокрота обычно не имеет запаха. Неприятный запах может появляться при гнойных заболеваниях легких, распадающейся опухоли; зловонный (гнилостный) запах отмечается при гангрене легкого.
5. Патологические включения:
 - 5.1. Спирали Куршмана – слепки мелких бронхов встречаются при бронхиальной астме.
 - 5.2. Кристаллы Шарко-Лейдена образуются при распаде эозинофилов (экзогенные формы бронхиальной астмы).
 - 5.3. Гнойные пробки (пробки Дитриха) встречаются при бронхоэктатической болезни.
 - 5.4. Некротизированные кусочки легкого (абсцесс, гангрена), кусочки распадающейся опухоли, инородные тела.
6. Микроскопическое исследование мокроты позволяет обнаружить:
 - 6.1. Опухолевые (атипические) клетки.
 - 6.2. Лейкоциты – встречаются в любой мокроте; в слизистой – единичные (до 8-10 в поле зрения), в гнойной – сплошь покрывают все поле зрения. При неспецифическом воспалении преобладают нейтрофилы, при туберкулезном – лимфоциты.
 - 6.3. Эритроциты единичные могут встречаться в любой мокроте; в большом количестве обнаруживаются при кровохарканье и легочном кро-

вотечении (инфаркт легкого, распространенные пневмонией, бронхоэктатическая болезнь, полостные образования в легочной ткани, отек легких).

- 6.4. Эозинофилы. Обнаружение в мокроте более 20% эозинофилов позволяет предположить экзогенную форму бронхиальной астмы.
7. Микробиологическое обследование (бактериоскопия окрашенных мазков, посеvy мокроты на специальные питательные среды) позволяет выявить и идентифицировать возбудителей легочной инфекции, а также определить их чувствительность к антибактериальным препаратам.

Исследование плевральной жидкости

Увеличение объема плевральной жидкости (выпот) может быть следствием воспаления плевральных листков (экссудат) или повышения давления в кровеносных и лимфатических сосудах легких и «пропотевания» жидкой части их содержимого в плевральную полость (транссудат). При исследовании плевральной жидкости оценивают ее цвет и прозрачность (прозрачная, мутная, геморрагическая), запах (при наличии анаэробной инфекции гнилостный). Характер экссудата: серозный, серозно-фибринозный (туберкулез), гнойный, гнилостный (эмпиема плевры), геморрагический (рак, инфаркт легкого), хилезный (патология грудного лимфатического протока).

Дифференциальный диагноз транссудата и экссудата основывается на следующих лабораторных тестах: относительная плотность транссудата ниже 1015, а содержание белка меньше 30 г/л; при воспалительных выпотах эти показатели превосходят приведенные цифры.

Среди клеточных элементов при неспецифических воспалительных, особенно гнойных процессах в выпоте преобладают нейтрофилы, при туберкулезе – лимфоциты, аллергических заболеваниях – эозинофилы, при опухолях, травмах грудной клетки – эритроциты. Диагностическое значение имеет обнаружение в плевральном выпоте опухолевых клеток, микобактерий туберкулеза (редко). Для идентификации возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам производят микробиологическое исследование плеврального пунктата.

Биохимические методы исследования

При болезнях органов дыхания применяются для выявления активного воспалительного процесса (особенно при малосимптомном течении заболевания), определения степени активности, выраженности бронхолегочного воспаления, а также эффективности проведенного лечения. С этой целью наиболее широко используется количественное определение следующих биохимических показателей: уровень общего белка и белковых фракций крови, С-реактивного белка, сиаловых кислот, серомукоида, гаптоглобина, фибриногена крови.

Иммунологические методы

1. Кожные пробы:
 - 1.1. Аллергические (для выявления специфического аллергена).
 - 1.2. Туберкулиновые (для выявления инфицирования организма туберкулезной инфекцией преимущественно у детей).
2. Серологические реакции выявляют наличие специфических антигенов и антител в сыворотке крови.
3. Определение уровня Т- и В-лимфоцитов и их субпопуляций, иммуноглобулинов в биологических жидкостях производится в специальных иммунологических лабораториях.

Инструментальные методы исследования

Рентгенологические методы

Флюорография органов грудной клетки применяется преимущественно для массового профилактического обследования населения.

Обзорная рентгенография легких в различных проекциях является самым распространенным рентгенологическим методом диагностики болезней легких, а также контроля за эффективностью проводимых лечебных мероприятий.

Томография – послойное рентгенологическое исследование легких. Применяется по определенным показаниям для более точной диагностики патологических тенеобразований в легких.

Рентгеноскопия органов грудной клетки в настоящее время в связи с широким распространением графических методов используется относительно редко, по узким показаниям (например, при необходимости динамического наблюдения за течением патологического процесса в легких, а также для более точной топоической диагностики).

Бронхография – рентгенконтрастный метод исследования бронхов и полостных образований в легких; при этом в дыхательные пути предварительно вводится рентгенконтрастное вещество (йодолипол). Позволяет обнаружить бронхоэктазы (мешотчатые или цилиндрические), абсцессы и каверны в легочной ткани, онкогенные сужения и деформации бронхов.

Ангиография легких – исследование состояния легочных сосудов с помощью контрастного вещества (кардиотраст), которое вводят через катетер непосредственно в легочную артерию. Применяется при подозрении на тромбоэмболию легочной артерии, при пороках развития легких.

Компьютерная и ядерно-магнитно-резонансная (ЯМР) томография – наиболее совершенные, но пока еще труднодоступные для широкого применения методы исследования, позволяющие дифференцировать

очень незначительно различающиеся ткани и изменения в них, что позволяет выявлять различные патологические изменения в легких с высокой степенью точности.

Эндоскопические методы

Трахеобронхоскопия – применяется для визуального изучения слизистой оболочки трахеи и бронхов I-III порядка. Производится специальным прибором – бронхофиброскопом. Является важнейшим методом диагностики гнойных и опухолевых заболеваний органов дыхания, а в ряде случаев и ценным лечебным методом (санация бронхиального дерева, удаление инородных тел и т. д.); позволяет с помощью специальных приспособлений производить биопсию пораженных участков бронхов с последующим патоморфологическим исследованием, особенно при подозрении на опухолевый процесс. Кроме бронхоскопии, по специальным показаниям в ряде случаев может применяться торакоскопия, медиастиноскопия.

Методы функциональной диагностики

Основные методы исследования функции внешнего дыхания (ФВД):

- спирометрия;
- пневмотахометрия;
- бодиплетизмография;
- исследование легочной диффузии;
- измерение растяжимости легких;
- эргоспирометрия;
- непрямая калориметрия.

Если первые два метода могут считаться **скрининговыми** и обязательными для использования во всех лечебных учреждениях, осуществляющих наблюдение, лечение и реабилитацию легочных больных, то следующие три (бодиплетизмография, исследование диффузионной способности и растяжимости легких) являются более углубленными и дорогостоящими методами. Что же касается эргоспирометрии и непрямой калориметрии, то это довольно сложные методы, которые пока не применяются широко и которым еще только предстоит войти в повседневную клиническую практику.

Современные функциональные методы позволяют оценивать такие характеристики респираторной функции, как бронхиальная проводимость, воздухонаполненность, эластические свойства, диффузионная способность и респираторная мышечная функция. Хотя функциональных методов без учета клинической картины и других данных недостаточно для первичной постановки нозологического диагноза, они абсолютно необходимы легочным больным для оценки отдельных синдромов нарушения ФВД.

Синдромом называется сочетание взаимосвязанных симптомов (признаков), обусловленных единым патогенезом. Бронхолегочные заболевания проявляются многочисленными симптомами, которые можно объединить в 9 основных синдромов.

Синдром инфильтрации легкого

Этиология

Наиболее частой причиной является воспаление, вызванное пневмококками (пневмония), микобактерией туберкулеза (туберкулома), другими бактериями и вирусами. Иная причина – периферический рак легкого.

Патогенез

Воспалительная реакция начинается с альтерации легочной ткани под воздействием повреждающих факторов и высвобождения биологически активных веществ – медиаторов воспаления (гистамин, серотонин, брадикинин). Следующим этапом является экссудация, а затем – этап пролиферации.

Клиническая картина

Клиническую картину рассмотрим на примере пневмококкового воспаления легочной ткани – крупозной пневмонии. Заболевание протекает циклически. Клинически синдром воспалительной инфильтрации легкого проходит три стадии: стадия прилива, стадия опеченения (красного и серого), стадия разрешения.

Первая стадия синдрома воспалительной инфильтрации легкого: альвеолы набухают, утолщаются, стенки их становятся менее эластичными, в просвете небольшое количество экссудата, стенки альвеол лишь смочены экссудатом. Жалобы: сухой кашель, смешанная одышка, высокая температура, потливость, слабость. Осмотр грудной клетки – отставание пораженной половины грудной клетки в акте дыхания, учащение дыхания – тахипноэ. Пальпация грудной клетки: болезненности нет. Эластичность грудной клетки на стороне поражения несколько снижена, голосовое дрожание незначительно усилено над пораженной долей легкого, т. к. легочная ткань незначительно уплотнена. Перкуссия грудной клетки: сравнительная перкуссия выявляет притупление легочного звука над пораженной до-

лей легкого, т. к. пораженная легочная ткань более плотная и звук более тихий, короткий и высокий. Топографическая перкуссия – незначительное уменьшение подвижности нижнего края легкого на стороне поражения. Аускультация легких: дыхание везикулярное, ослабленное, т. к. эластичность альвеолярных стенок уменьшается из-за их воспалительной инфильтрации. Побочные дыхательные шумы – крепитация «indux», т. к. альвеолы смочены экссудатом. Бронхофония несколько усилена.

Вторая стадия синдрома воспалительной инфильтрации – стадия опеченения, когда альвеолы полностью заполнены экссудатом, пораженная легочная ткань по плотности приближается к печени. Меняется клиническая картина. Жалобы: кашель становится влажным, мокроты немного (до 50-100 мл), ржавого цвета, т. к. эритроциты попадают в просвет альвеол вместе с экссудатом. При реактивном вовлечении плевры в воспалительный процесс появляется жалоба на боль в грудной клетке при дыхании. Боль уменьшается в горизонтальном положении больного на стороне поражения. Усиливается одышка смешанного характера. Сохраняется высокая температура, слабость, потливость. Осмотр грудной клетки: отставание пораженной стороны в акте дыхания более выраженное. Тахипноэ. Пальпация грудной клетки: эластичность грудной клетки на стороне поражения снижена больше, чем в первой стадии. Усиление голосового дрожания над пораженной долей легкого. Перкуссия грудной клетки: сравнительная перкуссия – звук тупой над проекцией пораженного участка легочной ткани, т. к. этот участок плотный, как печень («опеченение»), но не достигает «бедренной» тупости. Топографическая перкуссия – ограничение подвижности нижнего края легкого на стороне поражения. Аускультация легких: над проекцией воспаленной доли дыхание бронхиальное, т. к. альвеолы полностью заполнены экссудатом, нет условий для образования везикулярного дыхания; часть легкого уплотняется, а плотная ткань хорошо проводит звук по соответствующим бронхам из голосовой щели гортани. Побочные дыхательные шумы: крепитации нет. Может появиться шум трения плевры, если воспалительный инфильтрат расположен вблизи плевральных листков. Бронхофония усилена.

Третья стадия воспалительной инфильтрации легкого – стадия разрешения, экссудат в альвеолах рассасывается, в альвеолы поступает воздух. Жалобы: продуктивный кашель со слизисто-гнойной мокротой, одышка уменьшается, температура снижается. Осмотр грудной клетки: как и в первой стадии. Пальпация грудной клетки: как и в первой стадии. Перкуссия грудной клетки: как и в первую стадию. Аускультация: появляется ослабленное везикулярное дыхание. Возникает крепитация «*reduced*». Одновременно могут быть влажные мелкопузырчатые хрипы. Бронхофония усилена.

Ателектаз

Ателектаз – спадение легкого или части его при прекращении доступа воздуха в альвеолы вследствие закупорки или сдавления приводящего бронха (обтурационный ателектаз) или сдавления самого легкого извне (компрессионный ателектаз).

Синдром обтурационного ателектаза

Этиология

1. Аспирационный – закупорка бронха инородным телом, рвотными массами.
2. Эндогенный – нарушение проходимости бронха вследствие закупорки его опухолью, которая растет внутри бронха (эндобронхиально), либо вязким секретом.
3. Экзогенный – сдавление бронха извне лимфатическими узлами, опухолью средостения.
4. Рефлекторный ателектаз.

Патогенез

Закупорка бронха прекращает доступ воздуха в альвеолы, воздушнонаполненность альвеол резко уменьшается, проходя три стадии:

- гипопневматоз – пониженное содержание воздуха;
- дистелектаз – неполное спадение альвеол;
- ателектаз – альвеолы не содержат воздуха, в результате чего их стенки спадаются.

Патофизиологическое значение ателектаза: возникновение гипоксемии и дыхательной недостаточности; развитие инфекционно-воспалительного процесса из-за нарушения дренажно-очистительной функции бронха.

Клиническая картина

Жалобы: одышка сначала инспираторного, а затем смешанного характера. Осмотр грудной клетки: отставание пораженной стороны в акте дыхания; западение грудной клетки над областью ателектаза, грудная клетка асимметрична; сужение межреберных промежутков; учащение дыхания – тахипноэ. Пальпация грудной клетки: эластичность грудной клетки на стороне поражения снижена; голосовое дрожание отсутствует, т. к. бронх непроходим. Перкуссия грудной клетки: сравнительная перкуссия – выраженное притупление или тупой звук. То-

пографическая перкуссия – нижний край легкого на стороне поражения несколько приподнят, его подвижность ограничена. Аускультация легких: дыхание не выслушивается (зона «немого» легкого) или резко ослабленное везикулярное. Бронхофония не определяется.

Синдром компрессионного ателектаза

Этиология

Сдавление легкого извне плевральным выпотом, транссудатом, кровью, находящимся в плевре воздухом (пневмоторакс) или крупной опухолью.

Патогенез

Гипопневматоз – дистелектаз – ателектаз. Легкое поджимается к корню.

Клиническая картина

Жалобы: одышка смешанного характера. Осмотр грудной клетки: отставание пораженной стороны в акте дыхания; учащение дыхания – тахипноэ. Пальпация грудной клетки: уменьшение эластичности грудной клетки на стороне поражения; голосовое дрожание над областью спавшегося легкого усилено. Перкуссия грудной клетки: сравнительная – притупление звука над областью спавшегося легкого; топографическая – ограничение подвижности нижнего края легкого на стороне поражения. Аускультация: дыхание тихое, бронхиальное. Побочных дыхательных шумов нет. Бронхофония усилена.

Синдром гидроторакса

Гидроторакс – скопление жидкости в плевральной полости.

Экссудат – жидкость воспалительного происхождения (инфекция, раздражение, травма). Различают: серозный, серозно-гнойный, гнойный, гнилостный, геморрагический, хилезный, холестериновый.

Транссудат – невоспалительное пропотевание жидкой части крови при нарушении системного и местного кровообращения, нефротическом синдроме, циррозе печени, эндокринных нарушениях (микседеме).

Клиническая картина

Жалобы: ощущение тяжести на стороне поражения, одышка смешанного характера (вследствие поджатия легкого и его ателектаза). Осмотр грудной клетки: асимметрия грудной клетки за счет увеличения в объеме пораженной стороны грудной клетки, межреберные промежутки здесь сглажены; отставание пораженной стороны грудной клетки в акте дыхания; тахипное. Пальпация грудной клетки: выраженная резистентность грудной клетки на стороне поражения; голосовое дрожание над выпотом отсутствует. Перкуссия грудной клетки: сравнительная – тупой («бедренная» тупость) звук над жидкостью, притупленный – выше нее; топографическая –

верхний край тупости по линии Соколова-Демуазо при экссудате и почти горизонтальная линия при транссудате. Подвижность нижнего края резко ограничена. Аускультация легких: дыхание над областью скопления жидкости отсутствует; побочные дыхательные шумы отсутствуют; бронхофония отсутствует.

Синдром пневмоторакса

Пневмоторакс — скопление воздуха в плевральной полости.

Этиология

1. Спонтанный пневмоторакс:
 - 1.1. Первичный (отсутствуют клинические проявления легочных заболеваний).
 - 1.2. Вторичный: хронические обструктивные заболевания легких; астматический статус при бронхиальной астме; инфекционно-воспалительные поражения легких; инфаркт легкого; злокачественные новообразования; лучевые поражения легких; беременность.
 - 1.3. Неонатальный пневмоторакс.
2. Травматический пневмоторакс:
 - 2.1. Проникающая травма.
 - 2.2. Тупая травма.
3. Ятрогенный пневмоторакс:
 - 3.1. Торакоцентез.
 - 3.2. Катетеризация подключичной вены.
 - 3.3. Кардиопульмональная вентиляция.
 - 3.4. Бронхоскопия.
 - 3.5. Лечебный пневмоторакс.

Патогенез

Различают:

- открытый пневмоторакс;
- закрытый пневмоторакс;
- клапанный пневмоторакс (когда воздух накапливается в плевре во время вдоха с прекращением его выхода из плевральной полости на выдохе).

Клиническая картина

Жалобы: боль в грудной клетке на стороне поражения; одышка смешанного характера; покашливание.

Осмотр грудной клетки: отставание пораженной стороны грудной клетки в акте дыхания; тахипноэ. Пальпация грудной клетки: болезненность в зоне поражения париетальной плевры; резистентность грудной клетки на стороне поражения; голосовое дрожание над областью скопления воздуха отсутствует. Перкуссия грудной клетки: сравнительная – тимпанический звук над областью скопления воздуха; топографическая – нижний край легкого на стороне поражения смещен вниз. Его подвижность резко ограничена. Аускультация легких: дыхание отсутствует над областью скопления воздуха; побочных дыхательных шумов нет; бронхофония отсутствует.

Синдром полости в легком

Этиология

Кавернозная форма туберкулеза легких, абсцесс легкого, распадающийся рак легкого, бронхоэктатическая болезнь.

Необходимые условия для выявления физикальных изменений: диаметр полости не менее 4 см, расположение полости не глубже 7-10 см, связь полости с бронхом, полость должна содержать и жидкость, и воздух одновременно, валик воспалительного инфильтрата вокруг полости.

Клиническая картина

Жалобы: одышка смешанного характера, т. к. уменьшается площадь дыхательной поверхности легких; кашель с отхождением мокроты «полным ртом» по утрам в определенном положении, облегчающем опорожнение полости. Осмотр грудной клетки: отставание пораженной стороны грудной клетки в акте дыхания; умеренное тахипноэ; возможно западение грудной клетки над большой полостью, сужение межреберных промежутков. Пальпация грудной клетки: эластичность грудной клетки на стороне поражения снижена; голосовое дрожание над полостью усилено (за счет воспалительного валика вокруг полости). Перкуссия грудной клетки: сравнительная – тимпанический звук над проекцией полости, по периферии – притупление; топографическая – подвижность нижнего края на стороне поражения снижена. Аускультация легких: над полостью дыхание бронхиальное, возможно (при большой полости) амфорическое, т. к. воздух из узкого бронха попадает в широкую полость и обратно; хрипы влажные, средне- и крупнопузырчатые, звучные; бронхофония усилена.

Синдром нарушения бронхиальной проходимости (бронхоспазм)

(синоним — бронхообструктивный синдром)

Этиология

Хронический обструктивный бронхит, бронхиальная астма и др.

Патогенез

1. Органический тип бронхообструктивного синдрома: рубцовое сужение бронхов; эндобронхиальные опухоли; наличие бронхиолитов; инородные тела дыхательных путей; трахеобронхиальная дискинезия.
2. Функциональный тип:
 - 2.1. Экзобронхиальный: уменьшение растяжения бронхов при снижении эластической тяги легких (эмфизема); уменьшение емкости грудной клетки (асцит, метеоризм, ожирение).
 - 2.2. Эндобронхиальный: повышение тонуса бронхиальной мускулатуры; гиперпродукция бронхиального секрета; отек слизистой оболочки бронхов (например, бронхиальная астма).

Клиническая картина

Жалобы: крайняя степень выраженности одышки экспираторного характера – удушье (астма). Общий осмотр:

положение ортопноэ – больной сидит с опущенными ногами, опираясь руками (висит на руках), – фиксация плечевого пояса. Участие вспомогательной мускулатуры грудной клетки в дыхании. Одутловатость лица, цианоз. Осмотр грудной клетки: грудная клетка эмфизематозна (в стадии максимального вдоха). Слышны дистанционные хрипы. Пальпация грудной клетки: грудная клетка ригидна, экскурсия ее резко уменьшена, голосовое дрожание резко ослаблено по всем полям. Перкуссия грудной клетки: сравнительная – громкий коробочный перкуторный звук по всем полям; топографическая – верхние границы легких приподняты, нижние – опущены. Экскурсия нижнего края легких резко ограничена. Аускультация легких: ослабленное везикулярное дыхание с удлинненным выдохом; масса сухих свистящих хрипов разной тональности (высокие, низкие). Бронхофония ослаблена.

Синдром эмфиземы легких

Эмфизема – это состояние, характеризующееся увеличением сверх нормы объемов воздушных пространств легкого дистальнее терминальных бронхиол.

Этиология

Варианты эмфиземы:

1. Интерстициальная.
2. Альвеолярная:
 - 2.1. Обструктивные:
 - 2.1.1. Острая.
 - 2.1.2. Хроническая: первичная; вторичная.
 - 2.2. Необструктивная:
 - 2.2.1. Викарная (компенсаторная).
 - 2.2.2. Старческая.

Наиболее распространена вторичная хроническая обструктивная альвеолярная диффузная эмфизема, основной причиной которой является хронический обструктивный бронхит.

Патогенез

При хроническом обструктивном бронхите вентильный механизм, развивающийся вследствие деформации, спазма бронхов, скопления слизи, утолщения слизистой оболочки, приводит к накоплению воздуха в альвеолах. Прогрессирование эмфиземы и редуцирование кровотока приводят к ухудшению питания стенок альвеол, усилению дистрофических процессов в них и ухудшению механических свойств альвеол. Со временем происходит атрофия альвеол, воздушность легких повышается, дыхательная поверхность снижается.

Клиническая картина

Жалобы: одышка, может быть смешанного характера (вне обострения хронического бронхита), либо экспираторная (при обострении хронического бронхита). Осмотр грудной клетки: грудная клетка эмфизематозна; тахипноэ. Пальпация грудной клетки: грудная клетка ригидна; голосовое дрожание равномерно ослабле-

но; экскурсия грудной клетки уменьшена. Перкуссия грудной клетки: сравнительная – коробочный перкуторный звук; топографическая – верхние границы легких приподняты, нижние – опущены. Подвижность нижних краев легких резко ограничена. Аускультация легких: ослабленное везикулярное дыхание с удлинненным выдохом. Бронхофония ослаблена.

Синдром дыхательной недостаточности

Дыхательная недостаточность – состояние, при котором не обеспечивается поддержание нормального газового состава артериальной крови. Основные проявления: гипоксемия, гиперкапния, ацидоз.

Различают три основных типа дыхательной недостаточности при заболеваниях бронхолегочной системы:

1. Обструктивный тип. Возникает вследствие диффузного нарушения проходимости преимущественно мелких бронхов (хронический обструктивный бронхит, бронхиальная астма). На спирограмме отмечается снижение скоростных показателей функции внешнего дыхания различной степени выраженности (форсированная ЖЕЛ, индекс Тиффно, МВЛ) при незначительном снижении ЖЕЛ.
2. Рестриктивный (ограничительный) тип. Наблюдается при значительном уменьшении дыхательной поверхности легких (распространенные воспалительные или склеротические поражения легочной ткани, особенно двусторонние; состояние после обширных резекций легких и др.) или ограничении экскурсий легких (большие плевральные спайки, поражения костно-мышечного аппарата грудной клетки). Этот тип дыхательной недостаточности характеризуется существенным снижением ЖЕЛ при незначительных изменениях скоростных показателей вентиляции.
3. Смешанный тип. Характеризуется нарушением как скоростных, так и объемных показателей спирограммы, как правило, с превалированием одного из них.

Клиника

Основные клинические симптомы: одышка инспираторная (поражение верхних дыхательных путей), экспираторная (приступ бронхиальной астмы) или смешанная; цианоз, как правило, разлитой; тахикардия; положение ортопноэ; в далеко зашедших случаях появляются клинические признаки сердечной недостаточности (легочное сердце) – отеки на ногах, увеличение печени (гепатомегалия), асцит.

Различают три степени тяжести дыхательной недостаточности.

I степень: признаки дыхательной недостаточности (ДН) появляются только при значительной физической нагрузке. Показатели функции внешнего дыхания (ФВД) снижены до 85-70% должных величин.

II степень: признаки ДН выявляются при незначительной физической нагрузке. Показатели ФВД снижены до 70-50% должных величин.

III степень: признаки ДН наблюдаются в покое. Показатели ФВД менее 50% должных величин.

Определение

Пневмонии — это группа различных по этиологии, патогенезу и морфологической характеристике острых очаговых инфекционно-воспалительных заболеваний легких с преимущественным вовлечением в патологический процесс респираторных отделов и обязательным наличием внутриальвеолярной воспалительной экссудации.

Данное понимание сути болезни заложено в Международной классификации болезней, травм и причин смерти (МКБ) IX (1975 г.) и X (1992 г.) пересмотров, где группа пневмоний строго обособлена от других очаговых воспалительных поражений легочной ткани неинфекционной природы. Так, из числа пневмоний исключены заболевания легких, вызываемые физическими (например, лучевой пневмонит), химическими (например, «бензиновая пневмония») факторами, а также имеющие аллергическое (гиперсенситивный пневмонит или «эозинофильная пневмония») или сосудистое происхождение (например, инфаркт легкого). Согласно МКБ IX и X пересмотров, воспаления легких, вызываемые высококонтагиозными инфекционными агентами (чума, корь, краснуха, брюшной тиф, грипп и др.), рассматриваются в рамках соответствующего инфекционного заболевания и исключены из рубрики собственно пневмоний.

Важным также представляется разграничение респираторных вирусных инфекций и собственно пневмоний. Респираторные вирусные инфекции и, в первую очередь, эпидемический грипп, безусловно, являются ведущим фактором риска возникновения легочного воспаления. Однако вызываемые вирусами изменения в легких называть пневмониями не следует, и, более того, необходимо четко от нее отграничивать по клинико-рентгенологическим признакам, поскольку подход к лечению этих двух состояний должен быть принципиально различным. С этой точки зрения представляется не вполне удачным широко распространенный термин «вирусно-бактериальная пневмония», поскольку бактериальная собственно пневмония качественно отличается чаще всего от интерстициального вирусно-

го поражения легких. Вирусы в случае «вирусно-бактериальной пневмонии» выступают кондукторами или проводниками для бактериальной инфекции, которая собственно и вызывает пневмонию.

Следует упомянуть, что привычное для отечественных врачей словосочетание «острая пневмония» уже давно не используется за рубежом, поскольку пневмония является в принципе острым инфекционным процессом. Поэтому следует согласиться, что определение «острая» перед диагнозом «пневмония» является излишним, особенно учитывая то обстоятельство, что диагноз «хроническая пневмония» практически вышел из употребления.

Эпидемиология

Пневмония является одной из самых распространенных болезней индустриального общества. Например, в США ежегодно регистрируется от 3 до 5,6 млн случаев заболевания пневмонией. Отечественные показатели заболеваемости значительно уступают американским (687 тыс. случаев в год). Это несоответствие в первую очередь объясняется низким уровнем диагностики пневмонии в нашей стране, например, по оценкам А. Г. Чучалина, примерно в 60% случаев заболевание остается нераспознанным.

Заболеваемость пневмонией составляет 2-15 случаев на 1000 населения в год, при этом она возрастает у пожилых (старше 75 лет) пациентов и детей (до 5 лет). В Западной Европе 80% больных пневмонией составляют пациенты, не требующие госпитализации в стационар. На долю требующих госпитализации приходится от 20 до 50% больных (в зависимости от национальной практики оценки тяжести состояния и критериев госпитализации). Например, в США в стационар попадает каждый 5-й больной пневмонией. Наконец, около 2% больных требуют наблюдения в условиях ОИТ.

Смертность от пневмонии в Европе колеблется от 55,4 (Великобритания) до 7,1 (Венгрия) на 100 000 населения, при этом среди пожилых больных показатель смертности в 10-15 раз выше. В целом пневмония занимает 6-е место в общем перечне причин смерти и 1-е место среди инфекционных заболеваний.

Применение антибиотиков привело к значительно-му снижению смертности; для примера, в Италии в 1900-1936 гг. показатели смертности от пневмонии составляли 200-250 на 100 000, а с началом широкого применения антибактериальных средств к 1951-1961 гг. этот показатель уменьшился до 40-70 на 100 000.

От 0,5 до 1,0% больных, поступающих в стационары, заболевают госпитальными (нозокомиальными) пневмониями. В России заболеваемость нозокомиальными пневмониями составляет 1,1% от общего числа госпитализированных пациентов. Примерно 2/3 случаев госпитальных пневмоний приходится на долю пациентов ОИТ, а смертность среди этой категории больных колеблется от 50 до 70%. Таким образом, пациенты с нозокомиальными пневмониями гибнут в среднем в 2-3 раза чаще, чем больные с острым инфарктом миокарда. Заболеваемость нозокомиальными пневмониями возрастает в 6-20 раз среди пациентов, находившихся на ИВЛ. Однако только в 1/3 случаев смертность при госпитальной пневмонии целиком объясняется инфекционным процессом, обычно у пациентов с этой формой пневмонии отмечаются другие потенциально летальные состояния.

Сезонные колебания заболеваемости. Для некоторых возбудителей пневмонии выявлены сезонные колебания заболеваемости: большинство случаев пневмонии, вызванной легионеллой, приходится на летние и осенние месяцы, а инфекция, вызываемая *M. pneumoniae*, подвержена цикличности с периодом от 3 до 5 лет.

Этиология

Этиология не оказывает существенного влияния на исход пневмонии, тем не менее этиологический подход в постановке диагноза пневмонии имеет значение. Практическому врачу почти всегда приходится назначать антибактериальную терапию больному не только при отсутствии верификации возбудителя в первые дни, но и без результатов микробиологических данных о возбудителе. Первым общедоступным и обязательным этапом является установление предположительного этиологического диагноза по эпидемиологическим данным с учетом этиологической структуры современных пневмоний. Определенное значение для диагностики пневмоний при поступлении больного в стационар имеет окрашивание мазка мокроты по Граму, которое позволяет выявить грамположительные и грамотрицательные возбудители. Клинические ситуации в ряде случаев определяют этиологию пневмоний (табл. 1).

Деление пневмоний на внебольничные и внутрибольничные оправдано, прежде всего, различиями этиологической структуры.

Внебольничные пневмонии

– *Streptococcus pneumoniae* – грамположительные кокки, самые частые возбудители пневмонии во всех возрастных группах (до 60%);

– *Haemophilus influenzae* – грамотрицательные палочки, ответственные за развитие пневмонии у 5-18% взрослых, чаще у курильщиков и больных хроническим обструктивным бронхитом (главным образом бескапсульные, серологически не типизируемые штаммы);

– *Staphylococcus aureus* – неактуальный возбудитель (менее 5% случаев), как правило, у больных с известными факторами риска (пожилой возраст, наркомания, хронический гемодиализ, эпидемия гриппа типа А);

– *Moraxella catarrhalis* – грамотрицательные коккобациллы, неактуальный возбудитель пневмонии (у 1-2% больных), имеет этиологическое значение, как правило, у больных с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом;

Возникновение внебольничной пневмонии может быть обусловлено также атипичными возбудителями (**атипичные пневмонии**):

– *Mycoplasma pneumoniae* – микроорганизм, лишенный внешней мембраны, что обуславливает его природную устойчивость к β -лактамам антибиотикам, – вызывает внебольничную пневмонию у 20-30% лиц моложе 35 лет; этиологический «вклад» этого возбудителя в старших возрастных группах более скромный (1-9%).

– *Chlamydia pneumoniae* – микроорганизм, являющийся исключительно внутриклеточным паразитом, близким по строению к грамотрицательным бактериям; вызывает пневмонию в 2-8% случаев, как правило, нетяжелого течения. В последнее время накапливаются данные о частом выделении этого микроорганизма в ассоциации с другими «легочными» патогенами (пневмококк + хламидия).

– *Legionella pneumophila* – грамотрицательная палочка, являющаяся облигатным патогеном; нечастый возбудитель внебольничной пневмонии (2-10%); однако легионеллезная пневмония занимает второе место (после пневмококковой) по частоте смертельных исходов заболевания.

В возникновении **внутрибольничной пневмонии** велика роль условно-патогенной и грамотрицательной флоры.

«Ранние» госпитальные пневмонии у пациентов, не получавших антибактериальную терапию, скорее всего, будут обусловлены микрофлорой верхних дыхательных путей с естественным уровнем антибиотикочувствительности.

При госпитальных пневмониях, развившихся на фоне или после лечения (профилактики) антибиотиками, ведущую роль играют следующие патогены:

– Представители семейства Enterobacteriaceae, прежде всего *Klebsiella* и *Enterobacter* spp.;

– *Pseudomonas aeruginosa*;

– *Staphylococcus* spp.

Таблица 1

Клинические ситуации и этиология внебольничных пневмоний (Ноников В. Е., 2001)

Клиническая ситуация	Наиболее частые возбудители
Возраст менее 25 лет	Микопlasма, хламидия, пневмококк
Возраст более 60 лет	Пневмококк, гемофильные палочки
Хронический бронхит	Пневмококк, гемофильные палочки, моракселла, грамотрицательные палочки
Курение	Гемофильные палочки, моракселла
Алкоголизм	Пневмококк, клебсиелла, анаэробы, микобактерии туберкулеза
Внутривенные наркотики	Стафилококк, анаэробы, пневмоцисты, микобактерии туберкулеза
Потеря сознания, судороги, аспирация	Анаэробы
Контакт с птицами	Хламидия, гистопlasма
Эпидемия гриппа	Вирус гриппа, пневмококк, стафилококк, гемофильные палочки
ВИЧ-инфекция	Пневмоцисты, пневмококк, легионелла, грамотрицательные палочки, микобактерии туберкулеза

В значительной части случаев для указанных возбудителей госпитальных пневмоний характерно наличие устойчивости к антибактериальным препаратам разных классов.

Среди госпитальных пневмоний особое место занимают вентиляторассоциированные пневмонии (ВАП), т. е. легочное воспаление, развивающееся у лиц, находящихся на искусственной вентиляции легких. Наиболее важными факторами для прогнозирования вероятной этиологии ВАП являются предшествующая антибактериальная терапия и продолжительность механической вентиляции. Так, у больных «ранней» ВАП (при продолжительности искусственной вентиляции менее 5-7 дней), не получавших предшествующей антибактериальной терапии, ведущими этиологическими агентами являются:

- *S. pneumoniae*;
- *Enterobacteriaceae* spp.;
- *H. Influenzae*;
- *S. aureus*.

Вероятность наличия сложных и высокоэффективных механизмов развития устойчивости к антибактериальным препаратам у этих микроорганизмов, как правило, невысока.

В этиологии «поздних» ВАП ведущую роль играют:

- *P. aeruginosa*;
- *Enterobacteriaceae* spp.;
- *Acinetobacter* spp.;
- *S. aureus*.

Практически все возбудители «поздних» ВАП обладают сложными и разнообразными механизмами развития устойчивости к антибактериальным препаратам, поскольку такие пневмонии, как правило, возникают на фоне длительной и интенсивной антибактериальной терапии (или профилактики).

В развитии *пневмонии у лиц с тяжелыми иммунологическими нарушениями* участвуют цитомегаловирусная

инфекция, *Pneumocystis carinii*, патогенные грибы, микобактерии туберкулеза наряду с прочими микроорганизмами, встречающимися при пневмониях другой этиологии.

Роль вирусных пневмоний возрастает в период эпидемий гриппа А, В и составляет от 8,6 до 35%. Наличие чисто вирусных пневмоний признается не всеми авторами. Считают, что вирусы являются кондукторами, которые готовят «почву» для присоединения бактериальной и микоплазменной флоры.

Актуальность проблемы смешанных инфекций в последние годы определяется, прежде всего, тем, что на их долю приходится до 30-50% случаев заболевания, монокультура имеет место в 40,5-50% случаев.

Этиологию пневмонии более чем в 50% случаев вообще не удается установить. Причины чаще всего следующие:

- отсутствие микробного исследования;
- неправильный сбор материала;
- возбудитель неизвестен;
- предшествующее лечение антибиотиками (до взятия материала);
- неопределенное клиническое значение выделенного возбудителя;
- использование неадекватного метода лечения.

Патогенез

Противоинфекционную защиту нижних дыхательных путей осуществляют механические факторы, а также механизмы неспецифического и специфического иммунитета, которые в свою очередь подразделяют на клеточные и гуморальные.

Причинами развития воспалительной реакции в респираторных отделах легких могут быть как снижение эффективности защитных механизмов макроорганизма, так и массивность дозы микроорганизмов или их повышенная вирулентность.

Можно выделить четыре патогенетических механизма, с разной частотой обуславливающих развитие пневмонии:

1. Аспирация секрета ротоглотки.
2. Вдыхание аэрозоля, содержащего микроорганизмы.
3. Гематогенное распространение микроорганизмов из внелегочного очага инфекции (эндокардит трикуспидального клапана, септический тромбофлебит вен таза).
4. Непосредственное распространение инфекции из соседних пораженных тканей (например, абсцесс печени) или в результате инфицирования при проникающих ранениях грудной клетки.

Аспирация содержимого ротоглотки – основной путь инфицирования респираторных отделов легких, а значит, и основной патогенетический механизм развития пневмонии, как внебольничной, так и госпитальной. Микроаспирация секрета ротоглотки – физиологический феномен, наблюдающийся у 70% здоровых людей во время сна. Однако в нормальных условиях кашлевой рефлекс, слаженный механизм мукоцилиарного клиренса, антибактериальная активность альвеолярных макрофагов и секреторных иммуноглобулинов обеспечивают элиминацию инфицированного секрета из нижних дыхательных путей. В случаях повреждения механизмов «самоочищения» трахеобронхиального дерева (например, при респираторной вирусной инфекции, когда нарушается функция ресничек эпителия бронхов и снижается функциональная активность альвеолярных макрофагов) создаются благоприятные условия для развития пневмонии. Проникновение в респираторные отделы легких даже единичных высоковирулентных микроорганизмов, устойчивых к действию защитных механизмов макроорганизма, также приводит к развитию пневмонии.

Ингаляция аэрозоля, содержащего микроорганизмы – редко наблюдающийся путь развития пневмонии. Этот путь играет основную роль при инфицировании облигатными патогенами.

Еще реже встречается гематогенное и непосредственное распространение возбудителя из очага инфекции.

С учетом описанных особенностей патогенеза пневмоний очевидно, что их этиология связана с микрофлорой верхних дыхательных путей. Факт зависимости видового состава микрофлоры верхних дыхательных путей от характера окружающей среды, в которой находится индивид, его возраста и общего состояния здоровья оказалось возможным использовать для прогнозирования этиологии пневмоний. Наиболее практически значимым является подразделение пневмоний на внебольничные и госпитальные. Необходимо подчеркнуть, что такое подразделение никак не связано с тяжестью течения заболевания. Основным и единственным критерием разграничения является то окружение, в котором развилась пневмония.

Классификация

Существующее в настоящее время деление пневмоний по клинко-патоморфологическому принципу на паренхиматозные – крупозные и очаговые, а также выделение интерстициальных и смешанных пневмоний малоинформативно в плане выбора оптимальной этиотропной терапии. Последние достижения в микробиологии, пульмонологии и фармакотерапии диктуют необходимость разработки понятия и классификации различных видов пневмоний. Деление пневмоний должно основываться на этиологическом принципе, что позволит проводить направленное этиотропное патогенетическое лечение. Сегодня в рамках Европейского общества пульмонологов и Американского торакального общества врачей продолжается дискуссия по вопросу классификации пневмоний. Для упорядочения методов диагностики и особенно способов лечения рекомендована клиническая классификация пневмоний. Выделяют четыре формы пневмоний:

1. Внебольничные (домашние), в том числе атипичные пневмонии.
2. Внутрибольничные (нозокомиальные) пневмонии.
3. Пневмонии на фоне иммунодефицитных состояний.

Данная классификация отражает не только место возникновения заболевания, но и существенные особенности (эпидемиологические, клинко-рентгенологические), а главное – определенный спектр возбудителей, течение, исход и программы лечения больных пневмониями. В зарубежной классификации и в периодической литературе встречается деление пневмоний на первичные (внебольничные) и вторичные (внутрибольничные).

Нозокомиальные (внутрибольничные) пневмонии характеризуются следующими особенностями:

- возникают через 2 и более дней пребывания в стационаре при отсутствии клинко-рентгенологических признаков легочного поражения при госпитализации;
- являются одной из форм нозокомиальных (госпитальных) инфекций и занимают третье место после инфекции мочевых путей и раневой инфекции;
- смертность от госпитальных пневмоний составляет около 20%;
- факторами риска являются уже сам факт пребывания больных в палатах интенсивной терапии, реанимационных отделениях, наличие искусственной вентиляции легких, трахеостомии, бронхоскопические исследования, послеоперационный период (особенно после торакоабдоминальных операций), массивная антибиотикотерапия, септические состояния;
- основными возбудителями являются грамотрицательные микроорганизмы, стафилококк.

Пневмонии у больных с иммунодефицитными состояниями имеют следующие отличительные черты:

- возникают у больных с первичными и вторичными иммунодефицитами;
- основной контингент – больные с различными опухолевыми заболеваниями, гемобластозами, миелотоксическим агранулоцитозом, получающие химиотерапию, иммунодепрессивную терапию (например, в посттрансплантационном периоде), больные наркоманией, ВИЧ-инфекцией;
- основными возбудителями являются грамотрицательные микроорганизмы, грибы, пневмоциста, цитомегаловирус, *Nocardia*.

Формулировка диагноза пневмонии

При формулировке диагноза пневмонии в нем должны быть обязательно отражены:

- нозологическая форма с указанием этиологии (ориентировочная, наиболее вероятная, верифицированная);
- локализация и распространенность легочного воспаления (сегмент, доля, одно- или двустороннее поражение);
- степень тяжести пневмонии;
- наличие осложнений (легочных и внелегочных);
- фаза (разгар, разрешение, реконвалесценция) и динамика (исходы) заболевания.

Формулировка диагноза должна начинаться с нозологической формы пневмонии, соответствующей клиническим, рентгенологическим, эпидемиологическим и другим критериям, исключая синдромно-сходные заболевания (туберкулез, опухоли, легочные васкулиты и др.).

При наличии *фоновой патологии* необходимо указать на нее в диагнозе, подчеркнув вторичный характер заболевания (наличие хронических obstructивных заболеваний легких, сердечной недостаточности, сахарного диабета, опухоли легкого, иммунодефицитного состояния и др.). Данный компонент диагноза имеет важное значение в выборе индивидуальной лечебно-реабилитационной программы, так как большинство так называемых вторичных пневмоний приобретает осложненное и затяжное течение.

Локализация и распространенность. На основании клинических и, главным образом, рентгенологических данных врач должен обязательно указать количество пораженных сегментов (1 и более), долей (1 и более), одно- или двустороннее поражение.

Степень тяжести пневмоний должна быть отражена в диагнозе, поскольку определяет не только характер антимикробной терапии, но и особенности симптоматического лечения, необходимость интенсивной терапии, прогноз заболевания.

Осложнения пневмоний. Необходимо указывать как легочные, так и внелегочные осложнения.

1. Легочные осложнения:

- 1.1. Парапневмонический плеврит.
- 1.2. Эмпиема плевры.
- 1.3. Абсцесс и гангрена легкого.

1.4. Множественная деструкция легкого.

1.5. Бронхообструктивный синдром.

1.6. РДСВ (токсический отек легких).

2. Внелегочные осложнения:

2.1. Острое легочное сердце.

2.2. Инфекционно-токсический шок.

2.3. Неспецифический миокардит, эндокардит, перикардит.

2.4. Сепсис (часто при пневмококковых пневмониях).

2.5. Менингит, менингоэнцефалит.

2.6. ДВС-синдром.

2.7. Психозы (при тяжелом течении, особенно у пожилых).

2.8. Анемии (гемолитические анемии при микоплазменных пневмониях, железоперераспределительные анемии).

Фаза заболевания. Указание фазы заболевания (разгар, разрешение, реконвалесценция, затяжное течение) важно для определения тактики лечебно-реабилитационных мероприятий. Так, если больной пневмонией находится в фазе разрешения и микробная агрессия подавлена с помощью антибактериальной терапии (исчезновение интоксикации, нормализация температуры), то дальнейшая антибактериальная терапия не показана. Часто в период выздоровления отмечаются субфебрильная температура (субфебрилитет реконвалесцентов), астения, увеличение СОЭ, не требующие антибактериальной терапии и являющиеся, по-видимому, отражением процессов саногенеза.

Под затяжным течением пневмонии следует понимать ситуации, при которых через 4 недели от начала заболевания на фоне положительной в целом клинико-рентгенологической динамики (или тенденции к ней) остаются такие признаки, как непродуктивный кашель, субфебрильная температура, астенический синдром, усиление легочного рисунка при рентгенологическом исследовании. Не всегда бывает легко провести четкую грань между естественным процессом реконвалесценции и собственно затяжным течением вследствие нарушений в системе местной защиты легких, иммунодефицитного состояния, на фоне хронической легочной патологии, хронического алкоголизма, наличия сегментарного бронхита в постпневмонической зоне (частая причина) и т. д. Каждый из указанных факторов должен быть своевременно выявлен и учтен для целенаправленной коррекции (иммуностимуляция, эндобронхиальная санация и др.).

Пример формулировки диагноза

Внебольничная пневмония нижней доли правого легкого. Тяжелого течения. Правосторонний экссудативный плеврит. Инфекционно-токсическая почка. Дыхательная недостаточность II стадии. Фаза разгара.

Клиническая картина

Клиническая картина пневмоний определяется особенностями возбудителей и состоянием макроорганизма. Диагноз пневмонии базируется на выявлении с по-

мощью клинико-рентгенологического обследования легочных и внелегочных ее проявлений.

1. Легочные проявления пневмонии:

- одышка;
- кашель;
- выделение мокроты (слизистая, слизисто-гнойная, «ржавая» и т. д.);
- боли при глубоком дыхании;
- локальные клинические признаки (притупление перкуторного звука, бронхиальное дыхание, крепитация, шум трения плевры);
- локальные рентгенологические признаки (сегментарные и долевые затемнения).

2. Внелегочные проявления пневмонии:

- лихорадка;
- ознобы и потливость;
- миалгии;
- головная боль;
- цианоз;
- тахикардия;
- herpes labialis;
- кожная сыпь, поражения слизистых (конъюнктивит);
- спутанность сознания;
- диарея;
- желтуха;
- изменения со стороны периферической крови (лейкоцитоз, сдвиг формулы влево, токсическая зернистость нейтрофилов, повышение СОЭ).

Внебольничные (приобретенные, бытовые) пневмонии

1. Пневмококковая пневмония

Наиболее частый вариант среди пневмоний в тесно взаимодействующих коллективах (30-70%). Возникает нередко во время эпидемий гриппа у больных с хроническими заболеваниями легких. Характерны острое начало, появление «ржавой» мокроты, herpes labialis (30%), клинико-рентгенологические признаки долевого поражения, может сопровождаться парапневмоническим плевритом, редко наблюдается абсцедирование. Как правило, наблюдается хороший эффект при применении β -лактамов антибиотиков.

2. Пневмонии, вызванные гемофильной палочкой

Возникают обычно на фоне хронических обструктивных заболеваний легких, сердечной недостаточности, часто у курильщиков, у лиц пожилого возраста, после неосложненных операций. Рентгенологически выявляются очагово-пятнистые затемнения.

3. Стафилококковая пневмония

Составляет около 5% домашних пневмоний, значительно реже отмечается при гриппозных эпидемиях. Фактором риска является хронический алкого-

лизм, может встречаться у пожилых больных. Обычно наблюдается острое начало, выраженная интоксикация, рентгенологически выявляется полисегментарная инфильтрация с множественными очагами распада (стафилококковая деструкция). При прорыве в плевральную полость развивается пневмоторакс. В крови – нейтрофильный сдвиг, токсическая зернистость нейтрофилов, анемия. Возможно развитие сепсиса с очагами септикопиемии (кожа, суставы, головной мозг).

Атипичные пневмонии

1. Микоплазменная пневмония

Составляет около 10% всех случаев пневмоний во вновь сформированных коллективах. Практически не встречается среди госпитальных пневмоний. Заболевают главным образом дети дошкольного возраста и взрослые в период вспышек микоплазменных инфекций (осенне-зимний период). Характерны постепенное начало с наличием катаральных явлений, относительно малая выраженность клинико-рентгенологической легочной симптоматики и признаки внелегочных поражений (миалгии, конъюнктивиты, поражение миокарда, гемолитические анемии). Рентгенологически характерны усиление и сгущение легочного рисунка, пятнистые затемнения без анатомических границ, преимущественно в нижних отделах.

2. Легионеллезная пневмония

Одна из форм легионеллезной инфекции составляет около 5% всех домашних и 2% госпитальных пневмоний. Факторами риска являются: работы во влажных закрытых помещениях (канализациях), проживание вблизи открытых водоемов, контакт с кондиционерами (легионеллы составляют часть естественных и искусственных водных экосистем и в кондиционерах обитают в конденсируемой при охлаждении влаге), иммунодефицитные состояния. Характерны острое начало, тяжелое течение, относительная брадикардия, признаки внелегочного поражения (диарея, увеличение печени, желтуха, повышение уровня трансаминаз, мочевого синдрома, энцефалопатия). Рентгенологически – долевые затемнения в нижних отделах, возможно наличие плеврального выпота. Деструкции легочной ткани редки.

3. Хламидиозные пневмонии

Составляют до 10% всех домашних пневмоний (по данным серологических исследований США). Фактором риска является контакт с птицами (голубеводы, владельцы и продавцы птиц). Возможны эпидемические вспышки в тесно взаимодействующих коллективах. Клинически характеризуется острым началом, непродуктивным кашлем, спутанностью сознания, ларингитом, болями в горле (у половины больных).

Внутрибольничные (госпитальные, нозокомиальные) пневмонии

1. Пневмонии, вызванные анаэробной инфекцией

Этиология: анаэробные микроорганизмы ротоглотки (бактероиды, актиномицеты и др.) обычно у больных алкоголизмом, эпилепсией, с острыми нарушениями мозгового кровообращения, в послеоперационном периоде, при наличии назогастрального зонда, нарушениях глотания (заболевания ЦНС, дерматомиозит и др.). Рентгенологически пневмонии локализуются обычно в заднем сегменте верхней доли и верхнем сегменте нижней доли правого легкого. Средняя доля поражается редко. Возможно развитие абсцесса легкого и эмпиемы плевры.

2. Пневмонии, вызванные клебсиеллой (палочкой Фридлендера)

Возникают обычно у больных хроническим алкоголизмом, сахарным диабетом, циррозом печени, после тяжелых операций, на фоне иммунодепрессии. Характерны острое начало, тяжелая интоксикация, дыхательная недостаточность, желеобразная мокрота с запахом пригорелого мяса (непостоянный признак), прилипающая к верхнему небу. Рентгенологически – часто поражение верхней доли с хорошо подчеркнутой междолевой бороздой выпуклостью книзу. Возможно развитие абсцесса.

3. Пневмонии, вызванные кишечной палочкой

Часто возникают у больных сахарным диабетом с наличием хронического пиелонефрита, эпицистомы, у больных сенильной деменцией с недержанием мочи и кала (пациенты интерната для престарелых). Мокрота с запахом кала. Локализуются часто в нижних долях, склонны к развитию эмпиемы.

4. Пневмонии, вызванные синегнойной палочкой

Одна из форм госпитальных пневмоний, возникающих у тяжелых больных (злокачественные опухоли, операции, трахеостомы), обычно находящихся в БИТ, реанимационных отделениях, подвергающихся искусственной вентиляции легких, бронхоскопии, другим инвазивным исследованиям; у больных муковисцидозом с наличием гнойного бронхита, бронхоэктазов.

Пневмонии у больных с иммунодефицитными состояниями

1. Грибковые пневмонии

Возникают обычно у больных со злокачественными опухолями, гемобластомами, получающих химиотерапию, а также у лиц, длительно леченных антибиотиками (часто рецидивирующие инфекции), иммунодепрессантами (системные васкулиты, трансплантация органов).

2. Пневмоцистные пневмонии

Вызываются микроорганизмом *Pneumocystis carinii*, относящимся к классу простейших (по некоторым данным к грибам). Встречается, главным образом, у больных с первичными и вторичными иммунодефицитами, на фоне иммунодепрессивной терапии после трансплантации органов, у больных гемобластомами, при ВИЧ-инфекции. Характерно несоответствие между тяжестью состояния и объективными данными. Рентгенологически характерны двухсторонние прикорневые нижнедолевые сетчатые и сетчато-очаговые инфильтраты, склонные к распространению. Возможно образование кист.

Диагностика

Объем и направления обследования больного основываются на тяжести течения пневмонии и соответственно месте лечения – на дому или в стационаре.

Клиническое обследование позволяет выделить факторы риска, детали эпидемиологического анамнеза и оценить исходное состояние пациента. Вместе с тем подчеркивается, что значение клинического обследования в диагностике пневмонии и тем более в этиологической диагностике ограничено. Имеют значения следующие симптомы:

- острое начало заболевания с лихорадкой;
- появление кашля, гнойной мокроты;
- укорочение перкуторного звука и появление аускультативных признаков пневмонии над пораженным участком легкого;
- лейкоцитоз или (реже) лейкопения с нейтрофильным сдвигом;
- при рентгенологическом исследовании – инфильтрат в легких, который ранее не определялся.

Рентгенография органов грудной полости. Американские и канадские эксперты признают необходимость рентгенографии органов грудной полости в заднепередней и боковой проекциях, хотя и оговаривают ситуации, где это может оказаться невыполнимым.

В идеале всем пациентам (амбулаторным, стационарным) с подозрением на наличие внебольничной пневмонии должно проводиться рентгенологическое исследование, помогающее не только обнаружить пневмоническую инфильтрацию, но и оценить распространенность процесса, выявить возможные предрасполагающие факторы – бронхогенную карциному, бронхоэктазию и др.

Компьютерная томография обладает в 2 раза более высокой чувствительностью при выявлении инфильтратов нижней и верхней долей. Однако пока не установлено, как это влияет на результаты терапии внебольничной пневмонии.

Пациентам, которым показана госпитализация, необходимо проведение микробиологического исследования с изучением культур, выделенных из мокроты, получаемой при глубоком откашливании, и из крови.

Взятие образцов мокроты и крови должно предшествовать началу антибактериальной терапии. Однако затруднения в полноценном микробиологическом исследовании не должны задерживать введение антибиотика.

У госпитализированного пациента необходимо взять 2 образца венозной крови из разных вен с интервалом в 10 мин и более. Образцы мокроты, взятые после глубокого откашливания, должны быть быстро, в течение 1-2 ч, переданы в лабораторию. Обязательно проводится бактериоскопия окрашенных по Граму мазка и культуры, выделенной при посеве мокроты.

Признавая ограниченную диагностическую ценность бактериоскопии мокроты, эксперты тем не менее рекомендуют этот относительно простой и недорогой метод исследования в качестве ориентира антибактериальной терапии.

Определение чувствительности к антибиотикам микрофлоры, выделенной из мокроты (крови, плевральной жидкости), может быть хорошим подспорьем в случаях, когда первоначально назначенная терапия оказывается неэффективной.

Для этиологической расшифровки атипичных пневмоний (хламидийных, микоплазменных, легионеллезных) применяются *некультуральные методы*. Специфические антитела к этим возбудителям определяются с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) или более современных методик – тест ELISA (антитела к хламидиям и микоплазме) и определение антигена в моче (легионелла).

В целом бактериологическое исследование мокроты имеет низкую чувствительность и специфичность в большинстве лабораторий. Даже у пациентов с пневмококковой пневмонией, которая сопровождается бактериемией, *Streptococcus pneumoniae* удается изолировать из мокроты только в 40-50% случаев.

Серологическая диагностика. Серологическая диагностика инфекций, вызванных *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и бактериями рода *Legionella*, не рассматривается в ряду обязательных методов исследования, поскольку с учетом повторного взятия сыворотки крови в острый период болезни и в период реконвалесценции, через несколько недель от начала заболевания – это не клинический, а эпидемиологический уровень диагностики.

Определение антигенов. Американские и канадские эксперты единодушно рекомендуют использование теста с определением антигена *Legionella pneumophila* (1-й серотип) в моче при тяжелом течении внебольничной пневмонии. Как перспективный дополнительный метод рассматривается определение антигена *S. pneumoniae* в моче. Однако имеющихся данных недостаточно, чтобы дать однозначные рекомендации.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР). Этот метод развивается весьма быстро, и в свете обсуждаемой проблемы представляется перспективным для диагностики таких

возбудителей, как *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*. Однако место ПЦР еще не определено и она не может быть рекомендована для широкой клинической практики.

Инвазивные методы диагностики. Фибробронхоскопия с количественной оценкой микробной обсемененности полученного материала («защищенная» браш-биопсия, бронхоальвеолярный лаваж) или другие методы инвазивной диагностики (транстрахеальная аспирация, трансторакальная биопсия и др.) резервируются для таких случаев, как пневмония у иммуносупрессивных больных, подозрение на туберкулез легких при отсутствии продуктивного кашля, обструктивный пневмонит на почве рака легкого, аспирированного инородного тела бронха и т. д.

Методы диагностики

Объем диагностических методов и тестов, которые потенциально могут быть использованы при обследовании больного с пневмонией, достаточно велик. Некоторые из методов являются инвазивными, проведение большинства диагностических процедур требует значительных материальных затрат. Современные руководства по клинической практике стремятся определить достаточный, но в то же время экономически обоснованный минимум необходимых исследований. Например, в рекомендациях Европейского пульмонологического общества определен объем обследования больного в зависимости от клинической ситуации (табл. 2).

Однако вопрос о том, какие исследования необходимо проводить, остается во многом открытым. Наиболее доказанными представляются следующие положения:

1. Всем больным, имеющим клинические и физикальные симптомы пневмонии, показано проведение **рентгенографии** в прямой и латеральной проекциях. Рентгенография также должна служить для оценки распространенности пневмонии (объем поражения легочной ткани, наличие осложнений – абсцедирование, плевральный выпот), этиологической диагностики, оценки прогноза, дифференциального диагноза и оценки эффективности лечения (уровень рекомендаций А). Таким образом, рентгенологическое исследование является «золотым стандартом» диагностики пневмонии.
2. В практике приходится сталкиваться с проблемой рентгенонегативных пневмоний. Второе, в первые 1-2 сут после манифестации пневмококковой пневмонии изменения в легких при рентгенологическом исследовании могут отсутствовать, но эти изменения обязательно появляются позднее. В тех случаях, когда инфильтративные изменения на рентгенограмме отсутствуют, но имеется клиническая картина пневмонии, для выявления инфильтрации можно использовать **компьютерную томографию** (КТ). Компьютерная томография по сравнению с рен-

Таблица 2

Рекомендации по обследованию больного с внебольничной пневмонией

Клиническая ситуация	Объем обследования
I. Обычное (рутинное) обследование больного с подозрением на пневмонию	Рентгенография грудной клетки в переднезадней и боковой проекциях. Гематологическое исследование. Биохимическое исследование (натрий, калий, глюкоза, мочевины и креатинин). Исследование ГЭК или пульсоксиметрия. Бактериологическое и морфологическое исследование мокроты
II. Обследование больного с установленным диагнозом пневмонии	То же, что п. I. Два последовательных исследования культуры крови (экономически оправдано только при наличии факторов риска). Серологическое исследование на атипичные возбудители. Выявление пневмококкового антигена в сыворотке крови или в моче (при возможности). Выявление аллергена <i>L. pneumophila</i> в моче (при возможности)
III. Дополнительные диагностические мероприятия при тяжелом течении пневмонии и подозрении на ДВС-синдром	То же, что п. I. Тромбопластиновое и протромбиновое время, общее число тромбоцитов, продукты деградации фибрина
IV. Обследование больного с пневмонией на ИВЛ	Получение образцов для анализа методом эндотрахеальной аспирации и фибробронхоскопии. Использование защищенных щеток для получения образцов для микроскопии по Граму и культурального исследования. Выявление аллергена <i>L. pneumophila</i> и <i>S. pneumoniae</i> в моче (при возможности). Бронхоальвеолярный лаваж при подозрении на присутствие оппортунистической инфекции
V. Обследование больного при наличии плеврального выпота	Плевральная пункция (исследование плеврального выпота включает определение pH, биохимический анализ – белок, глюкоза, ЛДГ и микробиологическое исследование)

Примечание. ГЭК – исследование газов артериальной крови и кислотно-основного состояния; ДВС-синдром – диссеминированного внутрисосудистого свертывания синдром.

тгенографией обладает в 2 раза более высокой чувствительностью при диагностике пневмоний и может оказаться незаменимой при проведении дифференциальной диагностики с опухолями и рядом других заболеваний.

3. Больным с пневмонией **фибробронхоскопия** показана как с диагностической, так и с лечебной целями. Диагностическую фибробронхоскопию следует рекомендовать при следующих клинических ситуациях:

- Сохранение инфильтрации в течение более чем 3 нед.
- Невозможность другими способами получить материал для бактериологического исследования в тех случаях, когда это имеет решающее значение для лечения больного, например при нозокомиальной пневмонии.
- Пневмонии на фоне термических и химических ожогов дыхательных путей.
- Ателектаз.
- Подозрение на наличие инородных тел в бронхах.
- Подозрение на наличие рака легкого.

С лечебной целью фибробронхоскопию проводят:

- при бронхоэктатической болезни;
- при выраженных нарушениях дренажной функции бронхов.

4. Исследование плеврального выпота.

Торакоцентез проводится с диагностической и лечебной целями. Следует стремиться получить образцы экссудата для клинического и микробиологического исследования у каждого больного с плевральным выпотом. Лечебная пункция показана при массивном выпоте, вызывающем дыхательную недостаточность и (или) смещение средостения, причем при первой пункции удаление более 750 мл плевральной жидкости опасно из-за возможного смещения средостения и активации вагусных рефлексов. При повторных пункциях и хорошей переносимости больным этой процедуры объем жидкости можно увеличить.

Для неосложненного плеврита характерны pH > 7,3, глюкоза более 40 мг/дл и уровень ЛДГ менее 1000 МЕ (табл. 3). При парапневмонических плевритах с подобными характеристиками можно ограничиться проведением антибактериальной терапии. При осложненных плевритах (pH 7,1-7,29, глюкоза менее

40 мг/дл и уровень ЛДГ более 1000 МЕ) рекомендуется дополнить антибактериальную терапию введением в плевральную полость фибринолитических препаратов. Хирургическое лечение показано в случае эмпиемы плевры (рН<7,1).

5. Для установления этиологического диагноза у пациентов с пневмонией, требующей госпитализации, в первую очередь следует применять исследование **гемокультуры**, но образец должен быть получен до начала антибактериальной терапии, и **исследование мокроты** (окраска по Граму и культуральное исследование). Культуральное исследование показано лишь при подозрении на наличие у больного антибиотико-резистентного возбудителя и при неэффективности первоначальной терапии. У пациентов, не нуждающихся в госпитализации, нет необходимости проводить микробиологические и серологические диагностические тесты.

6. **Серологические тесты** не следует использовать при первоначальном исследовании пациентов, хотя они могут применяться для ретроспективной диагностики. В частности, выявление антигена *Legionella pneumophila* в моче больных с подозрением на легионеллезную инфекцию может оказаться полезным, но при этом следует помнить, что положительные результаты этого теста можно получить даже спустя несколько месяцев после острой инфекции. Другим тестом, который может применяться (но обязательно наряду с культуральным исследованием мокроты и гемокультуры), является определение антигена *S. pneumoniae* в моче.

7. Применение исследования мокроты при ее окраске по Граму может сохранять роль ориентировочного исследования при выборе препарата для первоначального исследования больного. Роль этого исследования для этиологической диагностики минимальна, кроме того, не было получено данных в пользу наличия корреляции между результатами окраски мокроты по Граму и данными культурального исследования образцов мокроты из нижних дыхательных путей.

8. Исследование ГАК и уровня сатурации (SaO₂) показано больным с сочетанием пневмонии и ХОБЛ. Эти исследования помогают определить необходимость госпитализации больного и показания к назначению ингаляций кислорода. Исследование сатурации O₂ должно проводиться всем госпитализированным пациентам, а при тяжелом течении пневмонии его следует дополнять исследованием ГАК.

9. Проведение инвазивных процедур для получения диагностического материала (игольная экспирация, бронхоальвеолярный лаваж – БАЛ, биопсия и т. п.) не показано для большинства больных с внебольничной пневмонией.

10. Рутинные лабораторные тесты (клинический анализ крови, электролиты, печеночные ферменты и креатинин) показаны больным, нуждающимся в госпитализации, имеющим сопутствующие заболевания и пациентам старше 65 лет.

Рекомендации по обследованию больных с пневмонией на фоне иммунодефицитных состояний в целом не отличаются от перечисленных выше, однако при обследовании таких больных обязательно выполнение те-

Таблица 3

Интерпретация результатов исследования плевральной жидкости

Результаты исследования	Комментарий
Эритроциты >100 000 в мм ³	Травма, злокачественные новообразования, ТЭЛА
Гематокрит >50% от значения в периферической крови	Гемоторакс
Лейкоциты >50 000–100 000 в мм ³	
>50% нейтрофилов	Острое воспаление или инфекция
>50% лимфоцитов	Туберкулез, злокачественные новообразования
>10% эозинофилов	Возможны гемо- или пневмоторакс, доброкачественные опухоли
>5% мезотелиальных клеток	Асбестоз, нежелательные эффекты лекарственных средств, туберкулез
Глюкоза <60 мг/дл	Инфекция, злокачественные новообразования, туберкулез, плевральный выпот при ревматоидном артрите
Амилаза >200 Ед/дл	Перфорация пищевода, панкреатит, злокачественные новообразования, внематочная беременность
рН<7,2	Инфекции (включая парапневмонические выпоты и эмпиему плевры), злокачественные новообразования, плевриты при ревматоидном артрите и системной красной волчанке, туберкулез, системный ацидоз
Триглицериды >110 мг/дл	Хилоторакс

стов на цитомегаловирус, *Candida spp.*, *Aspergillus*, *Legionella spp.*, *Pneumocystis carinii* и *Candida spp.* При обследовании больного с нозокомиальной пневмонией возрастает роль мониторинга ГАК, зачастую первым признаком инфекционного процесса в легких является снижение PaO_2 .

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводится с целым рядом заболеваний, имеющих синдромно сходную симптоматику, но отличающихся по своей сущности и требующих другого лечения (табл. 4). Пневмонию следует ограничивать от следующих заболеваний:

- заболеваний сердечно-сосудистой системы;
- тромбоэмболии легочной артерии;
- вирусной инфекции;
- хронических обструктивных заболеваний легких;
- бронхоэктатической болезни;
- туберкулеза;
- рака легких;
- интерстициальных заболеваний легких;
- пневмонитов при системных васкулитах;
- лекарственного поражения легких;

- ателектазов;
- инфаркта легкого;
- ушиба легкого.

Лечение

Терапия пневмоний складывается из следующего:

- применения антибактериальных средств;
- мероприятий (медикаментозных, физических), направленных на дренирование очага воспаления;
- мероприятий, направленных на уменьшение интоксикации;
- в некоторых случаях из мероприятий, изменяющих иммунный статус и влияющих на воспаление;
- улучшения микроциркуляции;
- воздействия на перекисное окисление липидов клеточных мембран;
- симптоматической терапии;
- реабилитации.

1. Антибактериальная терапия

Основой лечения пневмоний является адекватная антимикробная терапия. Как правило, назначать антибактериальную терапию приходится сразу после установления диагноза пневмонии при отсутствии микробиоло-

Таблица 4

Основные клинические, лабораторные и физикальные особенности, позволяющие провести дифференциальную диагностику пневмоний

Заболевание	Основные клинические, лабораторные и физикальные особенности
ТЭЛА	Часто отмечается одышка без ортопноэ, кровохарканье, нарушения ритма, гипотония, шок, при рентгенографии определяется инфильтративный фокус, высокое стояние диафрагмы, плевральный выпот (рентгенографическая картина определяется не ранее чем через 12-36 ч). На ЭКГ в 25% случаях – синдром SI-QIII-tIII. Отклонение ЭОС влево, P-pulmonale
Острая левожелудочковая недостаточность – отек легких	У пациента отмечается одышка, могут быть боли коронарного характера; обычно имеет место тахикардия; выраженная артериальная гипертензия или гипотония. В анамнезе часто – коронарная патология, пороки митрального или аортального клапана. При аускультации первоначально выслушиваются сухие хрипы, позднее влажные (не звонкие и смещаемые), затем влажные звонкие, несмещаемые мелкопузырчатые хрипы и клокочущее дыхание. При рентгенографии имеется сочетание правостороннего или двустороннего инфильтрата с расширением сосудов верхних участков легочных полей. На ЭКГ-признаки острой коронарной недостаточности или перегрузки левых отделов. Возможны массивные рубцовые изменения миокарда
Бронхоэктатическая болезнь	У больного имеются частые «рецидивы» пневмонии определенной локализации, наличие устойчивого (месяцы, годы) фокуса мелкопузырчатых влажных хрипов (больные обычно хорошо информированы об этом факте). Массивное отделение гнойной «трехслойной» мокроты, в далеко зашедших случаях – кахексия, декомпенсация легочного сердца, гипопроотеинемические отеки. При рентгенографии определяются инфильтративные изменения, чаще в нижних долях, при наличии архивных рентгенограмм обращает внимание постоянство их локализации
Рак легкого	Может отмечаться стридор, бронхиальное дыхание, сухие хрипы в обе фазы дыхания, кахексия. При рентгенографии определяются округлые тени или ателектаз
Туберкулез	Контакт с больными туберкулезом. Верхнедолевая локализация. Округлые четкие очаги, реже лобарные инфильтраты. Кровохарканье, каверны у молодых людей (при этом нет указаний на аспирацию). Увеличение корней легких, наличие «дорожки» между пораженной зоной и корнем. Вираз туберкулиновых проб в анамнезе. Неэффективность ранее проводимой амбулаторной терапии

гических данных. Учет особенностей клинической картины, фона (сопутствующие заболевания), возраста, эпидемиологической ситуации, рентгенологической картины в сочетании с данными об удельном весе различных возбудителей в развитии пневмонии, а также результатов окраски по Граму позволяют ориентировочно предположить наиболее вероятный этиологический вариант у конкретного больного.

Признается абсолютно неприемлемым у больных с пневмонией отказ от срочного назначения антибиотиков в ожидании результатов бактериоскопии и посева мокроты – задержка на 8 ч и более с началом введения первой дозы антибиотика обуславливает рост летальности.

Выбор того или иного направления антибактериальной терапии в рекомендациях основывается главным образом на имеющемся клиническом опыте и данных микробиологической активности препаратов в отношении ведущих возбудителей ВБП.

Особое значение приобретают локальные данные о распространенности антибиотикорезистентных штаммов респираторных патогенов, прежде всего пенициллинорезистентных штаммов *S. pneumoniae*.

При внебольничных пневмониях лечение начинают с антибиотиков 1-го ряда (пенициллина и его производных – амоксициллин, ко-амоксиклав). Альтернативный препарат – эритромицин и другие макролиды (азитромицин, кларитромицин, мидекамицин, спирамицин) либо респираторные фторхинолоны (левофлоксацин), (табл. 5).

Следует учитывать распространение среди пневмококков штаммов со сниженной чувствительностью к бензилпенициллинам. Эта устойчивость не связана с продукцией β-лактамаз, а является результатом модификации мишени действия антибиотиков в микробной клетке – пенициллин-связывающих белков. Поэтому ингибитор-защищенные пенициллины, тиаены будут также неэффективны.

Таблица 5

Выбор антибиотиков при внебольничной пневмонии (Л. С. Страчунский, Ю. Б. Белоусов, С. Н. Козлов, 2003)

Особенности нозологической формы	Основные возбудители	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Нетяжелое течение, возраст до 50 лет без сопутствующих заболеваний. Лечение на дому	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i>	Амоксициллин Современные макролиды	Доксициклин Левифлоксацин Моксифлоксацин
Нетяжелое течение у пациентов с факторами риска АРП или грамотрицательной микрофлоры (возраст 65 лет и старше, сердечно-сосудистые или бронхолегочные заболевания, терапия АМП в течение предшествующих 3 мес и др.). Лечение на дому		Цефуроксим аксетил, амоксициллин/клавуланат + макролид, доксициклин или монотерапия фторхинолоном III-IV поколения (левофлоксацин, моксифлоксацин)	Цефтриаксон в/м
Нетяжелое течение, возраст до 60 лет и/или с сопутствующими заболеваниями. Лечение в отделении общего профиля	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Legionella spp.</i> <i>C. pneumoniae</i>	Бензилпенициллин, ампициллин + макролид	Цефалоспорины II-III поколения + макролид Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам + макролид Левифлоксацин Моксифлоксацин
Тяжелое течение независимо от возраста. Лечение в ОРИТ	<i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella spp.</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>S. aureus</i> <i>C. pneumoniae</i>	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам + макролид Цефалоспорины III-IV поколения + макролид Левифлоксацин + цефотаксим или цефтриаксон	Фторхинолоны (в/в) Карбапенемы

При атипичных пневмониях назначают макролиды (эритромицин, спирамицин, кларитромицин, азитромицин) или тетрациклины (доксциклин).

При внутрибольничных пневмониях для лечения рекомендуется применять оксациллин, сочетание антибиотиков с ингибиторами β -лактамаз, фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин), аминогликозиды или сочетание цефалоспоринов 3-го поколения с метронидазолом (табл. 6).

У больных с иммунодефицитными состояниями используют антибиотики широкого спектра действия (цефалоспорины, сочетания антибиотиков с ингибиторами β -лактамаз), а также ко-тримаксазол (бисептол, бактрим).

В большинстве случаев пневмоний лечение проводится одним антибактериальным препаратом (монотерапия), подобранным в соответствии с вероятным или верифицированным возбудителем (табл. 7). Показаниями к назначению комбинированной антибактериальной терапии являются:

- тяжелое течение пневмонии при неизвестном возбудителе (необходимость срочной терапии);
- пневмония на фоне выраженного иммунодефицита с вероятностью грибковой и пневмоцистной этиологии;
- пневмонии у пожилых больных на фоне сопутствующих заболеваний с их декомпенсацией (часто вызываются смешанной флорой);
- наличие микробных ассоциаций, выходящих за рамки действия известных антибиотиков;
- необходимость увеличения бактерицидного или бактериостатического эффекта, трудно достижимого с помощью простого и безопасного увеличения дозы.

Эффективны комбинации полусинтетических пенициллинов (амоксциллин, тикарциллин) с веществами, препятствующими действию продуцируемых микроорганизмами β -лактамаз (клавулановая кислота, сульбактам), в частности:

- амоксиклав – амоксициллин с клавулановой кислотой;
- тиментим – тикарциллин с клавулановой кислотой;
- уназин – ампициллин в сочетании с сульбактамом.

Длительность антибиотикотерапии

Эффективность назначаемого препарата оценивается не позже, чем через 48-72 часа от начала лечения на основании нормализации температуры, уменьшения или исчезновения ознобов, потливости и признаков интоксикации.

Отсутствие эффекта в течение 2-3 суток от начала лечения является поводом к замене антибиотика первого ряда другим, с учетом спектра его действия и предполагаемого характера «неподавленной» флоры. При отсутствии эффекта от пенициллина следует иметь в виду частую встречаемость так называемых атипичных пневмоний (легионеллезная, микоплазменная) и назначать эритромицин или другие макролиды. Отменять антибиотики у больных пневмонией легкого течения и при отсутствии осложнений следует через 2-3 дня после нормализации температуры. Более длительное лечение антибиотиками, особенно широкого спектра действия, угнетает местную защиту легких, способствуя снижению колонизационной резистентности слизистой дыхательных путей, активизации условно-патогенной флоры, развитию суперинфекции. У больных легионеллезной, ми-

Таблица 6

Выбор антибиотиков при нозокомиальной пневмонии (Л. С. Страчунский, Ю. Б. Белоусов, С. Н. Козлов, 2003)

Особенности нозологической формы	Наиболее частые возбудители	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Пневмонии, возникшие в отделениях общего профиля, без факторов риска* или ранние ВАП	<i>S. pneumoniae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>H. influenzae</i> Реже: <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>S. aureus</i>	Амоксициллин/клавуланат Ампициллин/сульбактам Цефалоспорины II-III поколения (кроме цефтазидима)	Фторхинолоны Цефепим Цефоперазон/сульбактам
Поздние вентиляционные пневмонии или пневмонии, возникшие в отделениях общего профиля, при наличии факторов риска*	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas spp.</i> <i>S. aureus</i> (включая MRSA)	Цефепим Цефтазидим, цефоперазон + аминогликозид Имипенем $\pm$ аминогликозид	Фторхинолоны Цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат или пиперациллин/тазобактам $\pm$ аминогликозид Ванкомицин

Примечание. *Факторы риска: недавняя абдоминальная операция, аспирация – анаэробы; кома, травма головы, диабет, ХПН, грипп, «в/в наркоманы» – *S. aureus*; большие дозы глюкокортикоидов, цитостатики, нейтропения – *Legionella spp.*, *P. aeruginosa*, *Aspergillus spp.*; длительное пребывание в ОРИТ, лечение кортикостероидами, антибиотиками, бронхоэктазы, муковисцидоз – *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.*

**Выбор антибактериальной терапии
по особенностям клинической симптоматики**

Клинические особенности	Возбудитель (способ определения)	Антибиотик
Начало с общих симптомов интоксикации, на 2-е сутки появление кашля, кровохарканья – ржавой мокроты, болей в грудной клетке при вдохе, кашле; физикально: притупление, усиление голосового дрожания, крепитация; есть эффект от пенициллинов	Пневмококк (посев + титры антител)	– Полусинтетические пенициллины, в т. ч. с клавулановой кислотой – Цефалоспорины II-III поколений – Макролиды – Респираторные фторхинолоны
Часто на фоне гриппа, в стационаре; частое появление полостных образований – булл и абсцессов; часто – резистентность к пенициллинам	Стафилококк (посев + титры антител)	– Полусинтетические пенициллины с клавулановой кислотой – Цефалоспорины I и II поколений – Аминогликозиды – Фторхинолоны – Ванкомицин (при резистентности к метициллину)
Связь с ангиной, при сепсисе, возможно абсцедирование – мелкие полости; может быть резистентность к пенициллину	Стрептококк (посев + титры антител)	– Полусинтетические пенициллины с клавулановой кислотой – Цефалоспорины II и III поколений – Макролиды
Неспецифические симптомы, характерные для кокковой инфекции: высокая степень интоксикации, гнойные осложнения (плеврит, синусит и т. д.), выраженные воспалительные изменения в крови	Пневмококк Стафилококк Стрептококк	См. выше
Нет эффекта от пенициллина; скудная аускультативная симптоматика при (часто) долеом поражении на RГ; густая вязкая мокрота, иногда в виде «малинового желе»; эффект от аминогликозидов и цефалоспоринов	Клебсиелла (посев + титры антител)	– Цефалоспорины II и III поколений – Аминогликозиды – Карбапенемы
При разъездном характере работы (гостиницы, общежития), работа в складских, промышленных помещениях, при монтаже; в помещениях с кондиционерами; часто полисегментарные поражения; неэффективность пенициллинов, аминогликозидов, цефалоспоринов; эффективны макролиды	Легионелла (только по титрам антител)	– Макролиды – Рифампицин
У молодых, в организованных коллективах; как при ОРВИ – эпидемический характер распространения; высокая степень интоксикации при минимальных аускультативных и рентгенологических изменениях (усиление легочного рисунка); эффективны макролиды и тетрациклины	Микопlasма, хламидии (только по титрам антител)	– Макролиды
Всегда вторичная пневмония, с гнойным поражением и соответствующей зеленой мокротой; на фоне гнойного бронхита, бронхоэктазов; при неоднократном лечении антибиотиками; с резистентностью к пенициллину; при эффективности цефалоспоринов 2-го и 3-го поколений, аминогликозидов, фторхинолонов	Кишечная палочка Синегнойная палочка Протей (посев + титры антител)	– Цефалоспорины II и III поколений – Аминогликозиды – Фторхинолоны – Карбапенемы
Клиника инфекционных, аутоиммунных и аллергических поражений при врожденных иммунодефицитах; клиника онкологических, гематологических заболеваний и у больных с трансплантацией органов, получающих цитостатики при СПИДе	Грибы (посев + титры антител) Пневмоциста (микроскопия) Цитомегаловирус (титры антител)	– Цефалоспорины II и III поколений – Аминогликозиды – Фторхинолоны – Антимикотические препараты – Бисептол – Ацикловир

коплазменной, стафилококковой пневмониями, при наличии осложнений, при декомпенсации сопутствующих заболеваний в пожилом возрасте длительность антибактериальной терапии составляет около 3 нед.

Антибактериальная терапия предназначена только для ликвидации микробной агрессии и не оказывает собственного противовоспалительного действия. Наличие аускультативных и рентгенологических признаков не полностью разрешившегося воспаления, увеличение СОЭ при нормальной формуле крови, хорошем самочувствии больного и отсутствии осложнений не являются показателем к продолжению антибактериальной терапии и тем более к смене антибиотика (частая врачебная ошибка!).

Пути введения антибиотиков

В лечении нетяжелых (амбулаторных) форм внебольничной пневмонии предпочтение следует отдавать антибиотикам для приема внутрь. Напротив, при тяжелом течении инфекций антибиотики необходимо вводить в/в. В последнем случае высокоэффективной является и ступенчатая терапия, которая предполагает переход с парентерального на пероральный путь введения. Переход следует осуществлять при стабилизации течения или улучшении клинической картины заболевания (в среднем через 2-3 дня после начала лечения).

Ступенчатая антибактериальная терапия пневмоний – предполагает двухэтапное применение антибактериальных препаратов: переход с парентерального на пероральный путь введения в возможно более короткие сроки с учетом клинического состояния пациента. Основная идея ступенчатой терапии заключается в уменьшении длительности парентерального введения антибиотика, что обеспечивает значительное уменьшение стоимости лечения и сокращение срока пребывания больного в стационаре при сохранении высокой клинической эффективности терапии. Оптимальным вариантом ступенчатой терапии является последовательное использование двух лекарственных форм (для парентерального введения и приема внутрь) одного и того же антибактериального препарата, что обеспечивает преемственность лечения. Возможно последовательное применение антибактериальных препаратов, близких по своим микробиологическим свойствам.

Переход с парентерального на пероральный способ применения антибиотика следует осуществлять при стабилизации течения или улучшении клинической картины пневмонии. При этом целесообразно использовать следующие критерии:

- уменьшение интенсивности кашля;
- уменьшение объема мокроты;
- уменьшение одышки;
- нормализация температуры тела при ее двух последовательных измерениях с интервалом 8 часов;
- отсутствие нарушений гастроинтестинальной абсорбции.

На практике возможность перехода на пероральный способ введения антибиотика появляется в среднем через 2-3 дня после начала терапии.

2. Улучшение бронхиального дренажа

С этой целью используют препараты, улучшающие мукоцилиарный клиренс (разжижение мокроты и улучшение ее отхождения), а также бронхиальный лаваж.

Особенно важно осуществлять дренаж сегментарного бронха, нарушение проходимости которого является одной из причин затяжного течения пневмоний. Полезно раннее назначение физических дыхательных упражнений; дренаж усиливается при определенных положениях тела.

3. Дезинтоксикация

Уменьшение интоксикации достигается обильным питьем из расчета 1 л жидкости дополнительно на каждый градус подъема температуры тела.

Инфузионная терапия показана при тяжелом течении пневмонии и направлена на купирование выраженного интоксикационного синдрома, нарушающего общее состояние больного и приводящего к разнообразным функциональным нарушениям (анорексия, головная боль, тошнота, спутанность сознания и др.). С этой целью применяют:

- физиологический раствор хлорида натрия в сочетании с 5-10% раствором глюкозы;
- плазмаферез.

Необходимо иметь в виду повышение секреции антидиуретического гормона при пневмониях (эктопическая продукция?) и опасность усиления инфильтрации легочной ткани с ухудшением газообмена при избыточном и неконтрольном парентеральном введении жидкости.

4. Коррекция иммунного статуса, противовоспалительная терапия

Нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак, индометацин и др.) могут использоваться с целью воздействия на собственно воспалительный процесс для уменьшения признаков экссудации, миграции гранулоцитов в очаг, угнетения высвобождения лизосомальных ферментов. Препараты обычно назначают после нормализации температуры на фоне применения или после отмены антибиотиков, которые сами по себе не действуют на воспалительный процесс.

Необходимость применения глюкокортикостероидных гормонов и нестероидных противовоспалительных препаратов признается не всеми. Глюкокортикоидные гормоны могут назначаться в небольших дозах и на короткий срок при затянувшемся течении, длительно сохраняющихся признаках воспаления (хрипы, рентгенологически определяемая инфильтрация легочной ткани). Лечение короткими курсами обычно не угнетает эндогенного синтеза гормонов и не вызывает иммунодепрессии.

Иммунокорригирующая терапия целесообразна у больных при первичных иммунодефицитных состо-

нениях, с затяжным течением заболевания, особенно в пожилом возрасте, при наличии фоновых заболеваний с наличием иммунодефицита, при пневмониях тяжелого течения. Среди препаратов, применяемых с целью иммунокоррекции, используются тактивин, тималин, нуклеинат натрия, анабол, зисорин, ноотропил (у пожилых), левамизол, диуцифон, дапсон. Заместительный эффект дают препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения (сандоглобулин, эндобулин и др.), свежезамороженная плазма. В контролируемых исследованиях иммунокорректирующая терапия при пневмонии не изучалась.

5. Физиотерапевтические методы воздействия:

- УВЧ на область очага в период активного воспаления;
- микроволновая СВЧ-терапия в период рассасывания инфильтрата (ускорение рассасывания);
- индуктотермия в период разрешения пневмонии;
- амплипульстерапия (улучшение дренажной функции при затяжном течении);
- электрофорез лекарственных препаратов (гепарин, хлорид кальция, лидаза) в период рассасывания;
- тепловые средства (парафин, озокерит, грязи) при затяжном течении;
- лазеротерапия.

6. Коррекция микроциркуляторных нарушений

Нарушения микроциркуляции обусловлены внутрисосудистым свертыванием крови. В одних случаях этот синдром имеет латентное, субклиническое течение, в других – ярко выраженную клиническую картину с тромбозами и геморрагиями. Лечение синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром), возникающего обычно у больных с тяжелым течением заболевания, при распространенных, нередко осложненных пневмониях включает:

- гепарин внутривенно в виде длительных инфузий или под кожу живота;
- антиагреганты (дипиридамол, пентоксифиллин, тиклопидин);
- трансфузии свежезамороженной плазмы внутривенно струйно;
- плазмаферез.

Необходимо избегать терапевтических воздействий, активирующих ДВС-синдром (трансфузии крови, γ-аминокапроновая кислота и др.). Антикоагулянты (гепарин) и антиагреганты (дипиридамол, пентоксифиллин, тиклопидин) улучшают микроциркуляцию в очаге поражения даже при отсутствии клинических проявлений ДВС-синдрома, что способствует уменьшению примеси венозной крови и лучшему проникновению антибиотиков в очаг воспаления.

7. Антиоксидантная терапия

Антиоксиданты – препараты, уменьшающие интенсивность перекисного окисления липидов клеточных

мембран, способствующего затяжному течению пневмоний, усилению процессов фиброза. Среди антиоксидантов используют аскорбиновую кислоту, токоферол (стабилизирует клеточные мембраны, улучшает микроциркуляцию и тканевой метаболизм), тиосульфат натрия, препараты, содержащие селен, метионин.

Антиоксидантными свойствами обладает муколитик ацетилцистеин. Антиоксиданты противопоказаны при тяжелых формах сердечной недостаточности, злокачественных опухолях.

8. Реабилитационная программа

Лечебно-реабилитационные мероприятия должны начинаться с первых дней заболевания и продолжаться в период выздоровления, главным образом, вне стационара (пульмонологические центры, пульмонологические кабинеты в поликлиниках, дневные стационары, санатории-профилактории, санатории курортных зон). Основные компоненты реабилитации больных пневмониями включают:

- тренировку дыхательной мускулатуры (создание сопротивления на выдохе);
- дыхательную гимнастику, ручной массаж;
- рефлексотерапию (иглорефлексотерапия, электропунктура, лазерная пунктура, чрескожная электронейростимуляция);
- воздействие искусственного микроклимата (гипоксические, гелий-кислородные смеси, аэроионизация, галлотерапия);
- вибрационно-импульсный массаж;
- электромагнитное излучение миллиметрового диапазона в сочетании с лазерным излучением.

Госпитальные пневмонии, международные стандарты антибактериальной терапии

Госпитальная (нозокомиальная, внутрибольничная) пневмония (ГП) – это появление спустя 48 часов и более от момента госпитализации нового легочного инфильтрата в сочетании с клиническими признаками, подтверждающими его инфекционную природу (новая волна лихорадки, гнойная мокрота, лейкоцитоз и др.), и при исключении инфекций, которые находились в инкубационном периоде при поступлении больного в стационар.

Эпидемиология

ГП является второй по распространенности и ведущей причиной смерти в структуре нозокомиальных инфекций. В среднем частота ГП составляет 5-10 случаев на 1000 госпитализированных пациентов, однако среди больных, находящихся на механической вентиляции, этот показатель возрастает в 20 раз и более. В настоящее время, несмотря на объективные достижения антимикробной химиотерапии, летальность при ГП составляет 33-71%.

Этиология

Более чем в 90% случаев ГП имеет бактериальное происхождение. Вирусы, грибы и простейшие вносят минимальный «вклад» в этиологию заболевания. За последние два десятилетия произошли существенные изменения в эпидемиологии ГП. Отчасти это связано с селективным давлением на микроорганизмы повсеместно используемых новых антибиотиков широкого спектра действия. Другими факторами являются рост числа мультирезистентных штаммов и увеличение частоты проведения инвазивных диагностических и лечебных манипуляций в стационаре. В раннюю антибиотическую эру, когда врачам был доступен только пенициллин, около 65% нозокомиальных инфекций, в т. ч. ГП, вызывали стафилококки. Открытие пенициллиназорезистентных β -лактамов позволило уменьшить актуальность стафилококковой нозокомиальной инфекции, но при этом возросло значение аэробных грамотрицательных возбудителей (60%), которые потеснили грамположительные бактерии (30%) и анаэробы (3%). Начиная с этого времени, мультирезистентные грамотрицательные микроорганизмы (аэробы кишечной группы и синегнойная палочка) входят в число наиболее актуальных нозокомиальных патогенов. В настоящее время отмечается возрождение грамположительных микроорганизмов как актуальных нозокомиальных инфектов с увеличением числа резистентных штаммов стафилококков и энтерококков.

Специфические факторы риска развития нозокомиальной пневмонии:

- недавняя абдоминальная операция;
- аспирация (анаэробы);
- кома;
- травма головы;
- диабет;
- хроническая почечная недостаточность;
- грипп;
- наркомания с внутривенным введением препаратов (*S. aureus*);
- стероиды в высоких дозах, цитостатики, нейтропения (*Legionella spp.*, *P. aeruginosa*, *Aspergillus spp.*);
- длительное пребывание в ОИТ;
- лечение стероидами, антибиотиками;
- бронхоэктазия;
- муковисцидоз (*P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.*).

Патогенез

Патогенез ГП заключается главным образом в так называемой микроаспирации микрофлоры ротоглотки. Даже в отсутствие нарушений сознания и акта глотания человек во время сна может аспирировать небольшие количества секрета ротоглотки. В нормальных условиях это, как правило, не приводит к опасным последствиям, поскольку у здорового индивида мик-

рофлора ротоглотки представлена доброкачественными сапрофитами (комменсалы).

Однако при травме или заболевании внутренних органов микробное представительство ротоглотки смещается в сторону грамотрицательных микроорганизмов. Это является результатом потери клетками слизистой оболочки ротоглотки поверхностного фибронектина и «обнажения» соответствующих рецепторных образований, аффинных к грамотрицательным микроорганизмам, которые в нормальных условиях оказываются «занятыми» фибронектином.

Результаты современных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что, по крайней мере, в 50% случаев при ГП можно выделить более одного микроорганизма. Однако, даже применяя агрессивные методы диагностики (браш-биопсия слизистой оболочки с использованием «защищенной» щетки, мини-БАЛ, трансторакальная тонкоигольная биопсия), практически в половине случаев не удается выявить возбудитель ГП.

Лечение

Тяжесть прогноза при ГП, потенциальная полиэтиологичность заболевания, а также объективные трудности клинической микробиологической верификации этиологии болезни в значительном числе случаев побудили к созданию национальных руководств по антимикробной химиотерапии ГП. Такие руководства (рекомендации) существуют в Австралии, Канаде, США, Швеции, Франции и Гонконге.

В каждом из названных руководств рубрификация ГП различна (табл. 9). Так, в канадских рекомендациях выделены нетяжелая пневмония в отсутствие специфических факторов риска или при их наличии, а также тяжелая пневмония. В американском руководстве, помимо этих факторов, т. е. степени тяжести и факторов риска, рекомендуется учитывать время возникновения пневмонии. В частности, если ГП развивается в ближайшие 5 дней с момента госпитализации, то весьма высока вероятность выделения *S. pneumoniae* и *H. influenzae* даже при тяжелом течении заболевания. В шведском руководстве особое внимание уделяется месту возникновения ГП (университетская клиника, соматический стационар по оказанию неотложной помощи, послеоперационное отделение или палата и др.).

Во французском варианте руководства речь идет исключительно о вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП), т. е. возникшей у больных, находящихся на механической вентиляции. В ней рубрификация проведена с учетом раннего (пневмония, развившаяся при продолжительности механической вентиляции менее 7 дней) или позднего начала заболевания, предшествующей антибактериальной терапии или профилактики. С момента опубликования первых национальных рекомендаций по лечению ГП ввиду объективных трудностей этиологической диагностики заболевания предлагалось выделять лаконичный перечень «ключевых» («стержневых») респираторных патогенов, на которые

следовало ориентироваться при эмпирической антибактериальной терапии. К их числу при нетяжелой ГП относятся возбудители семейства *Enterobacteriaceae* и метициллиночувствительный *S. aureus*. Очевидно, отдельные привходящие факторы могут модифицировать этиологию ГП: например, массивная аспирация ассоциируется с высокой вероятностью анаэробной инфекции, а высокодозная системная стероидная терапия предрасполагает к развитию легионеллезной пневмонии. В американском руководстве в разряд «ключевых» наряду с аэробами кишечной группы и стафилококком включены *S. pneumoniae* и *H. influenzae*.

С учетом приведенных данных об эпидемиологии ГП вполне обоснованными представляются соответствующие назначения в рамках эмпирической антибактериальной терапии (табл. 8). Единственное, что нуждается в пояснении, – это «противостояние» монотерапии и комбинированного лечения. Комбинированную терапию единодушно назначают при тяжелой пневмонии или ГП, сочетающейся с известными специфическими факторами риска. В подобных случаях терапия должна «перекрыть» максимально широкий спектр назокомиальных патогенов и обеспечить «двойное перекрытие» в отношении *P. aeruginosa*. При этом

есть надежда, что назначаемые в рамках известных комбинаций антибиотики оказывают аддитивное или, возможно, синергидное действие на синегнойную палочку.

При нетяжелой ГП в отсутствие специфических факторов риска предпочтение отдают монотерапии цефалоспорины II-III поколений. В данной ситуации архаичной представляется рекомендация канадских экспертов применять комбинацию цефазолина и гентамицина. При макроаспирации, при которой существует риск развития анаэробной инфекции, назначают клиндамицин или «защищенные» β -лактамы (ко-амоксиклав и др.), при подозрении на легионеллезную инфекцию – макролиды, при MRSA-инфекции – ванкомицин. В случаях же тяжелой пневмонии предпочтение отдают препаратам с выраженной антисинегнойной активностью: антисинегнойным пенициллинам (пиперациллин и др.) и цефалоспорины (цефтазидим и др.), имипенему, циластатину, ципрофлоксацину.

Особый интерес представляют французские стандарты антибактериальной терапии ВАП (вентилятор-ассоциированной пневмонии), развившейся в отделении интенсивной терапии (ОИТ). Так, при «ранней» ВАП у пациентов, прежде не подвергавшихся антибак-

Таблица 8

Антибактериальная терапия госпитальной пневмонии
(рекомендации Комиссии по антибиотической политике Минздрава РФ и РАМН, 1998 г.)

Особенности заболевания	Наиболее актуальные возбудители	Препараты выбора	Альтернативные препараты	Комментарии
Пневмония, развившаяся у больных в отделениях общего профиля, без факторов риска, и «ранняя» ВАП, возникшая у больных в ОИТ	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>H. influenzae</i> , реже <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>S. aureus</i>	Цефалоспорины III поколения для парентерального введения (цефотаксим, цефтриаксон)	Фторхинолоны, антисинегнойные цефалоспорины III поколения (цефтазидим) и IV поколения (цефепим) + аминогликозиды	Эмпирическая терапия планируется на основании локальных данных о чувствительности вероятных возбудителей. Обязательно исследование мокроты. Желательно получение материала инвазивными методами (браш-биопсия «защищенной» щеткой, мини-БАЛ) с количественной оценкой результатов исследования, а также исследование гемокультуры
«Поздняя» ВАП, развившаяся у больных в ОИТ, и пневмония, возникшая у больных в отделениях общего профиля, при наличии факторов риска	Мультирезистентные штаммы <i>Enterobacteriaceae</i> и <i>Pseudomonas spp.</i> , метициллиночувствительные и метициллинорезистентные штаммы <i>S. Aureus</i> (MSSA/MRSA), <i>Enterococcus spp.</i>	Карбапенемы, антисинегнойные цефалоспорины III (цефтазидим) и IV (цефепим) поколений, антисинегнойные пенициллины (в т. ч. «защищенные») + аминогликозиды, азтреонам + аминогликозиды, фторхинолоны, гликопептиды (ванкомицин)		То же

териальной терапии, с сопоставимой эффективностью используют «защищенные» β -лактамы, цефалоспорины II поколения (цефуроксим) и цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности (цефотаксим, цефтриаксон). В случаях «ранней, но предлеченной (антибиотиками)» ВАП наряду с антисинегнойными цефалоспоридами (возможна их комбинация с аминогликозидами или ципрофлоксацином) и карбапенемами целесообразно назначать цефалоспорины IV поколения (цефепим), антисинегнойная активность которых сопоставима с таковой цефтазидима. Наконец, при «поздней предлеченной» ВАП показано комбинированное лечение аминогликозидами или ципрофлоксацином в сочетании с имипенемом/циластатином и ванкомицином.

Антибиотики, оказывая селективное действие на микроорганизмы, способствуют отбору и распространению резистентных штаммов, которые аккумулируются на медицинском оборудовании. Возможно, применение методики циклического назначения антибиотиков позволит в определенной мере снизить селекцию резистентных нозокомиальных патогенов.

Первоначально этот подход был апробирован на аминогликозидах, а затем и на β -лактамах. В 1995 г. C. Sanders предложила использовать циклическую схему эмпирического назначения антибиотиков при граммотрицательной нозокомиальной инфекции: в течение 2 месяцев своеобразным стандартом является применение антисинегнойных пенициллинов (с ингибиторами β -лактамаз или без них) с факультативным назначением аминогликозидов, в следующие 2 месяца проводят лечение карбапенемами (имипенем/циластатин) в сочетании с аминогликозидами или без них, а затем в течение еще 2 месяцев применяют цефалоспорины IV поколения (цефепим) в комбинации с аминогликозидами или без них. Важно подчеркнуть, что подобная циклическая схема приемлема только при эмпирической терапии, поскольку очевидно, что после выделения причинных микроорганизмов и определения их чувствительности необходимо разработать конкретную тактику антимикробной химиотерапии.

Хотя приведенные выше рекомендации по эмпирической антибактериальной терапии ГП являются в определенной степени условными, их отсутствие порождает небезопасную разноречивость в подходах к лечению этого тяжелого и нередко угрожающего жизни заболевания. В России отсутствуют единые нацио-

нальные рекомендации, которые регламентировали бы рациональные подходы к проведению антимикробной химиотерапии ГП. Отсутствие подобного документа в известном смысле восполняет учебно-методическое пособие для врачей «Антибактериальная терапия пневмоний у взрослых», подготовленное группой ведущих российских экспертов, входящих в состав Комиссии по антибиотической политике при Минздраве РФ и РАМН.

Согласно мнению российских экспертов, больных ГП целесообразно делить на две группы (табл. 8):

1. Пациенты с ГП, развившейся в отделениях общего профиля, без факторов риска (предшествующая антибактериальная терапия или профилактика) или с «ранней» ВАП. До установления этиологического диагноза средствами выбора эмпирической терапии могут быть парентеральные цефалоспорины III поколения (цефотаксим или цефтриаксон) в максимальных дозах. В качестве приемлемых альтернативных средств следует рассматривать фторированные хинолоны. Если локальные данные об эпидемиологии ГП свидетельствуют о высокой вероятности инфекции, вызываемой *P. aeruginosa*, то целесообразно назначить комбинацию из антисинегнойных цефалоспоринов III (цефтазидим) или IV (цефепим) поколения в сочетании с аминогликозидами. При этом следует учитывать крайне высокую устойчивость *P. aeruginosa* к гентамицину во многих регионах РФ.
2. Больные «поздней» ВАП, развившейся в ОИТ, или пневмонией, возникшей в отделениях общего профиля, при наличии факторов риска (предшествовавшая антибактериальная терапия или профилактика). Основным фактором, определяющим эмпирическую терапию ГП у пациентов данной категории, является высокая вероятность этиологической роли псевдомонад и других «неферментирующих» микроорганизмов. Однако прогнозирование этиологии и уровня антибиотикорезистентности возбудителя в какой-то степени возможно лишь на основании локальных данных о структуре госпитальных инфекций.

Вот почему для лечения таких больных рекомендованы антибактериальные препараты и их комбинации, обеспечивающие максимально широкий спектр антимикробной активности, в т. ч. в отношении *P. aeruginosa*. Выделить же препараты выбора, альтернативные или резервные, в данной ситуации не представляется возможным.

РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ ВЗРОСЛЫХ (ТОКСИЧЕСКИЙ, НЕКАРДИОГЕННЫЙ ОТЕК ЛЕГКИХ)

Определение

Респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ) — это острая дыхательная недостаточность, возникающая при различных повреждениях легких и характеризующаяся некардиогенным отеком легких, нарушением внешнего дыхания и гипоксией.

Этиология

- Бактериальные пневмонии.
- Сепсис, перитонит и другие эндотоксикозы.
- Аспирация кислого содержимого желудка.
- Ожоги.
- Травмы грудной клетки.
- Массивное переливание крови.
- Применение аппарата искусственного кровообращения.
- Кислородная интоксикация.
- Отравление героином.
- Аллергические заболевания и реакции.
- Вдыхание ядовитых газов (окись азота, озон, фосген, окись кадмия, аммиак, хлор, фторид или хлорид водорода, дымы и др.).

Заканчивая вопрос этиологии РДСВ, интересно упомянуть тот факт, что при РДСВ обычно отсутствуют указания на предшествовавшие легочные заболевания, т. е. этиологический фактор (или факторы) действует на «чистом» фоне.

Патогенез

Первичный механизм повреждения легких не вполне ясен. Отек легких может быть связан с повышением проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны вследствие ее повреждения. Подобный отек легких назван токсическим. В литературе он обозначается также терминами «шоковое легкое», «некоронарогенный (не-сердечный) отек легких», «респираторный дистресс-синдром взрослых».

Этот отек легких необходимо отличать от кардиогенного отека легких, который связан со значительным повышением гемодинамического (гидростатического) давления в легочных капиллярах на почве значительного повышения диастолического давления в левом желудочке (ишемическая болезнь сердца, аортальные пороки сердца, системная гипертензия, кардиосклероз или кардиомиопатия, аритмия, гиперволемиа из-за

вливания больших количеств жидкости или почечной недостаточности) или левом предсердии (пороки митрального клапана, миксома левого предсердия).

Несмотря на неодинаковые механизмы развития отеков легких (токсического и кардиогенного), врачи нередко не различают их по патогенезу и проводят однотипное лечение принципиально разных состояний, что неблагоприятно сказывается на судьбе больных.

Токсический отек легких возникает в тех случаях, когда непосредственно на альвеолярно-капиллярную мембрану воздействует тот или иной повреждающий фактор (вещество, агент). Такое вещество может достигать альвеолярно-капиллярной мембраны аэрогенно при вдыхании токсичных газов или дымов либо гематогенно с током крови (эндотоксины, аллергены, иммунные комплексы, героин и др.). Патогенетические механизмы, лежащие в основе данного патологического состояния, зависят от заболевания (состояния), на почве которого развивается РДСВ.

Токсический отек легких может появляться при непосредственном воздействии на эндотелий легочных капилляров токсичных веществ и аллергенов (иммунные комплексы), поступающих с током крови. Патогенез РДСВ при эндотоксикозах подробно изучен на примере сепсиса. В таких случаях важнейшую роль в возникновении токсического отека легких играют эндотоксины, которые оказывают как прямое повреждающее влияние на клетки эндотелия легочных капилляров, так и опосредованное — за счет активизации медиаторных систем организма. Эндотоксины взаимодействуют с чувствительными к ним клетками и вызывают выделение из них больших количеств гистамина, серотонина и других вазоактивных соединений. В связи с активным участием легких в метаболизме названных веществ (так называемая недыхательная функция легких) выраженные изменения возникают именно в этом органе.

При электронной микроскопии обнаружено, что в области альвеолярных капилляров создаются высокие концентрации гистамина, скапливаются тканевые базофилы и в них происходит дегрануляция, что сопровождается повреждением как эндотелиальных клеток, так и пневмоцитов I типа. Кроме того, под влиянием токсинов макрофаги выделяют так называемый фактор некроза опухолей (ФНО), оказывающий прямое повреждающее действие на эндотелиальные клетки, вызывая выраженные нарушения как их проницаемости, так и мик-

роциркуляции. Определенное значение имеют различные энзимы, высвобождающиеся при массивном распаде нейтрофилов: эластаза, коллагеназа и неспецифические протеазы, которые разрушают гликопротеиды интерстиция и основной мембраны клеточных стенок.

В результате всего этого происходит повреждение альвеолярно-капиллярной мембраны при сепсисе, что подтверждается результатами микроскопического исследования; в легочной ткани выявляются отечность пневмоцитов, расстройства микроциркуляции в альвеолярных капиллярах со структурными нарушениями в эндотелиальных клетках и признаками повышенной сосудистой проницаемости.

Сходны по патогенезу токсические отеки легких при других эндотоксикозах (перитониты, лептоспироз, менингококковая и неклостридиальная анаэробная инфекции) и панкреатитах, хотя, возможно, при последних большое значение имеет и непосредственное воздействие протеаз на эндотелиальные клетки легочных капилляров.

Наиболее подробно изучено развитие токсического отека легких при вдыхании высокотоксичных веществ в виде их паров и аэрозолей, а также дымов. Эти вещества осаждаются на слизистых оболочках дыхательных путей и приводят к нарушению их целостности. Характер повреждения зависит прежде всего от того, какой участок дыхательных путей и легочной ткани поражен, что связано главным образом с растворимостью химического вещества в липидах и воде.

Развитие токсического отека легких вызывают преимущественно ядовитые вещества, имеющие тропность к липидам (окись азота, озон, фосген, окись кадмия, монохлорметан и др.). Именно они растворяются в сурфактанте и легко диффундируют через тонкие пневмоциты к эндотелию капилляров, повреждая их. Несколько по-иному оказывают повреждающее действие вещества, хорошо растворимые в воде (аммиак, окись кальция, хлорид и фторид водорода, формальдегид, уксусная кислота, бром, хлор, хлорпикрин и др.). Они растворяются в бронхиальном секрете воздухопроводящих путей, оказывая выраженное раздражающее действие. Клинически это проявляется в виде ларингоспазма, отека голосовых связок и токсического трахеобронхита с упорным мучительным кашлем вплоть до рефлексорной остановки дыхания. Лишь в случае вдыхания очень больших концентраций токсичных веществ в патологический процесс могут вовлекаться и альвеолярно-капиллярные барьеры.

При различных по этиологии и патогенезу токсических отеках легких в легочной ткани происходит одинаковый цикл изменений, обуславливающий двухфазность клинических симптомов РДСВ.

1. Первая фаза патогенеза РДСВ получила название *интерстициальной*. Она продолжается от 2 до 12 часов. В эту фазу на воздействие повреждающего фактора стенка легочного капилляра отвечает метаболическими и структурными изменениями с повышением ее проницаемости и выходом плазмы и форменных элементов крови в интерстиций, что ведет

к значительному утолщению альвеолярно-капиллярной мембраны. В результате этого удлиняется диффузионный путь кислорода и углекислого газа через альвеолярно-капиллярную мембрану. В первую очередь страдает диффузия через нее кислорода, вследствие чего развивается гипоксемия.

Параллельно происходящие нарушения микроциркуляции в виде стаза крови в паралитически расширенных легочных капиллярах также существенно ухудшают газообмен. Клинически в этот период РДСВ больной начинает отмечать одышку с учащением дыхания, как у здорового человека после физической нагрузки. При физикальном обследовании патологические изменения легких обычно не выявляют (в случаях отсутствия самостоятельного патологического процесса в легочной ткани), лишь при рентгенографии обнаруживают диффузное усиление легочного рисунка за счет сосудистого компонента, а при лабораторном исследовании – снижение парциального давления кислорода в капиллярной крови (менее 80 мм рт. ст.).

2. Вторая фаза патогенеза РДСВ называется *внутриальвеолярная* стадия РДСВ. В эту стадию в результате повреждения пневмоцитов II типа (что наиболее выражено у лиц, легкие которых подвергались воздействию ядовитых газов и дымов) нарушается синтез сурфактанта, и альвеолы спадаются. Все это приводит к еще большему нарушению газообмена в легких с развитием тяжелой дыхательной недостаточности. Над легкими появляются рассеянные влажные хрипы, дыхание становится kloкочущим, а при рентгенологическом исследовании выявляется снижение пневматизации легочной ткани по типу «снежной бури». В отличие от кардиогенного отека легких, при РДСВ отделение обильной пенистой розового цвета мокроты наблюдается редко. Повреждение слизистой оболочки открывает дорогу бактериальной инфекции, что наряду со скоплением в альвеолах богатой белками жидкости способствует возникновению гнойного бронхита и пневмонии. Наиболее часто возбудителями воспалительного процесса становятся условно-патогенные микробы – кишечная и синегнойная палочка, протей, клебсиеллы и стафилококки.

Клиническая картина

РДСВ развивается обычно в течение 24-48 часов после исходного повреждения организма или заболевания. Первым симптомом РДСВ является одышка с частым поверхностным дыханием. Физикальное обследование больного, как было сказано выше, патологии со стороны легких, как правило, не выявляет. Проводя раннюю диагностику, врач должен быть предельно насторожен в случаях, когда одышка появляется при состояниях, предрасполагающих к РДСВ (они подробно описаны в разделе этиология РДСВ). В интерстициальную стадию РДСВ информативными являются анализ газов артериальной крови и рентгенография грудной клетки. При анализе газов артериальной крови выявляется

сначала острый дыхательный алкалоз (очень низкое pO_2 , нормальное или повышенное pCO_2 и повышенный pH). Рентгенологически определяется картина диффузной двусторонней инфильтрации альвеол, сходная с острым кардиогенным отеком легких, но без кардиомегалии. Необходимо подчеркнуть важную деталь клинической картины РДСВ – рентгенологические изменения на много часов отстают от функциональных, при этом артериальная гипоксия может казаться непропорционально тяжелой в сравнении с видимым на рентгенограмме отеком легких. Характерным признаком РДСВ на ранней стадии является и то, что даже при ингаляции смеси с высокой концентрацией кислорода у больного сохраняется выраженная дыхательная недостаточность с резкой гипоксемией.

Можно отметить некоторые особенности клинического течения токсического отека легких при различных заболеваниях и состояниях. При сепсисе, лептоспирозе и ряде других инфекционных заболеваний РДСВ нередко возникает на высоте развития инфекционно-токсического (септического) шока, существенно усугубляя и без того тяжелое состояние пациента. Описаны случаи, когда аллергические реакции на лекарственные препараты (в первую очередь на антибиотики) служили одним из факторов развития РДСВ у больных с эндотоксикозами, в т. ч. при сепсисе.

Токсический отек легких может наблюдаться и при тяжелой аллергической реакции (прежде всего на препараты, вводимые внутривенно, – плазмозаменители, антибиотики и др.). В этих случаях к кожным проявлениям, гипотензии, гипертермии присоединяется острая дыхательная недостаточность, но в основе ее лежит не тотальный бронхоспазм, а отек легких с повреждением легочного эндотелия иммунными комплексами и биологически активными веществами (гистамин, серотонин, медленно реагирующая субстанция, аллергены и др.), образующимися в ходе аллергических реакций I типа.

При вдыхании токсичных аэрозолей, промышленных газов, а также дымов, образующихся в больших количествах при пожаре, сразу же возникают приступообразный кашель, ощущение саднения в носоглотке, может наблюдаться ларингобронхоспазм. После прекращения контакта (уход с зараженной территории или из помещения, надевание противогаза) наступает период мнимого благополучия, который может длиться несколько часов, а при вдыхании дымов – до 2-3 суток. Однако в дальнейшем состояние пострадавшего резко ухудшается: усиливается кашель, появляется нарастающая по интенсивности одышка, отмечаются клинические проявления развернутого отека легких. При вдыхании двуокиси азота в высоких концентрациях одновременно с отеком легких развивается метгемоглобинемия. При нахождении пострадавшего в зоне пожара наряду с дымами и токсичными продуктами неполного сгорания в легкие попадает окись углерода, что приводит к значительному повышению в крови уровня карбоксигемоглобина. Подобные изменения приводят к значительным нарушениям газообмена и транспорта кислорода, в связи с чем степень кислородного голодания тканей при РДСВ существенно возрастает.

Диагностика

Эффективность лечения токсического отека легких во многом зависит от быстроты его распознавания и своевременного начала адекватной терапии. Несмотря на то, что в основе РДСВ и гемодинамического отека легких лежат принципиально различные патогенетические механизмы, врачи нередко рассматривают их как единый симптомокомплекс и проводят однотипное лечение этих принципиально разных состояний. Больному назначают препараты, снижающие гидростатическое давление в легочных капиллярах (периферические вазодилататоры, мочегонные и сердечные гликозиды), что неблагоприятно сказывается на его состоянии. В связи с этим важно разграничить гемодинамический и токсический отек легких. Диагностику последнего проводят на основе следующих критериев:

- развитие острой дыхательной недостаточности на фоне заболевания или патологического состояния, сопровождающегося явлениями эндотоксикоза или воздействием на легкие токсичных веществ;
- клинических и рентгенологических проявлений интерстициальной или внутриальвеолярной стадии отека легких;
- течение отека легких на фоне нормального центрального венозного давления и давления заклинивания легочных капилляров, нормальных границ сердечной тупости и отсутствия выпота в плевральных полостях (если нет тяжелых сопутствующих заболеваний сердца и легких).

Осложнения

1. Вторичная бактериальная суперинфекция легких. Это преимущественно грамотрицательные бактерии вида *Klebsiella*, *Pseudomonas* и *Proteus*.
2. Полиорганная недостаточность (в первую очередь почечная недостаточность).
3. Осложнения от инвазивных мероприятий интенсивной терапии (напряженный пневмоторакс, признаками которого являются тахикардия, артериальная гипотензия и необходимость резко увеличить максимальное давление на вдохе при ИВЛ).

Лечение

Установив диагноз РДСВ, следует немедленно начать активную комплексную терапию: лечение основного заболевания и купирование токсического отека легких. Основным направлением лечения токсического отека легких является применение комплекса средств и лечебных мероприятий с целью нормализации нарушенной проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны и предупреждения ее дальнейшего повреждения.

1. В настоящее время препаратами выбора при профилактике и лечении токсического отека легких различной природы являются *глюкокортикостероиды*, которые благодаря многообразию механизмов действия (противовоспалительное, снижение продукции гистамина, усиление его метаболизма и др.)

уменьшают изначально высокую проницаемость альвеолярной мембраны.

Обычно вводят преднизолон до 1,2-2 г в сутки внутривенно (повторные внутривенные болюсные инъекции каждые 2-3 часа). При этом необходимо проводить короткие курсы лечения глюкокортикоидными препаратами (не более 24-48 часов), т. к. при более длительном применении их значительно увеличивается риск возникновения вторичных, нередко фатальных легочных гнойно-воспалительных осложнений. Оправдано, особенно в случае развития РДСВ при вдыхании дымов и ядовитых веществ, проведение ингаляций глюкокортикоидов в больших дозах по следующей методике: по 4-5 ингаляций дозированного аэрозоля ауксилозона (дексаметазон изоникотинат) или бекотида (беклометазон дипропионат) каждые 10 мин. до полного опорожнения дозированного ингалятора, рассчитанного на 200 доз. В связи с их достаточной эффективностью в данных ситуациях в ряде европейских стран в оснащение спасательных отрядов и пожарных входит препарат «Auxiloson» (фирма «Thomae», ФРГ) в индивидуальном пакете. Его применяют для оказания само- и взаимопомощи при нахождении пострадавшего в зараженной атмосфере, а тем более при развитии первых симптомов токсического отека легких.

2. Важнейшим патогенетическим направлением лечения РДСВ является адекватная *кислородотерапия*. Ее начинают с ингаляции 100% увлажненного кислорода через носовой катетер (6-10 л/мин), создавая положительное давление в конце выдоха, что способствует увеличению растяжимости легких и расправлению ателектазированных участков. При нарастании явлений гипоксемии (парциальное давление кислорода менее 50 мм рт.ст.) необходимо перевести больного на искусственную вентиляцию легких.
3. Лечение токсического отека легких включает в себя *инфузионную терапию*. Для того, чтобы направить ток жидкости из интерстиция в просвет сосуда путем повышения онкотического давления крови, нужно создать избыточный градиент. С этой целью повторно вводят 200-400 мл 10-20% раствора альбумина в сутки. При РДСВ на почве эндотоксикоза обязательно проведение детоксикационной терапии методами внеорганной детоксикации (гемофильтрация, гемосорбция, плазмаферез). Высокая эффективность повторных сеансов гемофильтрации обусловлена не только конвертируемым переносом больших количеств средних молекул, участвующих в формировании эндотоксикоза и нарушений сосудистой проницаемости, но и удалением избыточной внесосудистой жидкости. В программу лечения входит также применение гепарина в малых дозах (10 000-20 000 ЕД в сутки подкожно), что позволяет предупредить прогрессирование нарушений гемокоагуляции в сосудах легких, и ингибиторов протеаз (контрикал, гордокс), блокирующих плазменный и лейкоцитарный протеолиз.

4. Сложно и неоднозначно решается вопрос о тактике *антибактериальной терапии* у больных с РДСВ, который возникает при эндотоксикозах инфекционного генеза. Проблема в том, что без адекватного применения антибактериальных препаратов нельзя купировать инфекционный процесс. Однако активная терапия правильно подобранными антибактериальными средствами закономерно приводит к разрушению микроорганизмов, усиливая токсемию за счет выхода больших количеств эндотоксинов. Это способствует прогрессированию токсического отека легких и развитию инфекционно-токсического шока.

Нередки случаи, когда развитие токсического отека легких совпадает с началом антибактериальной терапии, что особенно характерно для больных с тяжелыми формами лептоспироза. Кроме того, следует принимать во внимание, что при РДСВ в отличие от гемодинамического отека легких в альвеолах скапливается жидкость с большим содержанием белка, являющаяся благоприятной средой для размножения микрофлоры.

Все это заставляет при лечении больных с токсическим отеком легких использовать антибактериальные препараты в средних терапевтических дозах. Вместе с тем, как показывает практика, в случаях развития РДСВ на высоте инфекционно-токсического шока при лептоспирозе, сепсисе и менингококковой инфекции необходимо временно (до стабилизации показателей гемодинамики) значительно уменьшать разовые дозы антибиотиков.

В отличие от кардиогенного отека легких, при котором после введения периферических вазодилататоров и мочегонных в большинстве случаев почти сразу же улучшается состояние больного, при токсическом отеке лечение является довольно сложной задачей. Это связано с многообразием патогенетических механизмов и отсутствием эффективных методов (лекарственных средств) предупреждения развития и купирования нарушения проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны. Наиболее трудно поддается лечению токсический отек легких, развивающийся у больного с полиорганной недостаточностью различной природы (на фоне сепсиса или перитонита). Все это обуславливает высокую частоту смертельных исходов в этих сложных клинических ситуациях и требует дальнейшей разработки подходов к лечению токсического отека легких.

Прогноз

Летальность при РДСВ крайне высока и составляет в среднем при правильном и своевременном лечении 60%, а при сепсисе достигает 90%. Если больному удастся выжить в остром периоде РДСВ, то наиболее частой причиной смерти становится вторичная легочная суперинфекция и другие осложнения РДСВ.

При быстро наступившем эффекте лечения остаточные нарушения легочной функции и трудоспособности выражены слабо или вообще отсутствуют. У большинства выживших функциональные признаки фиброза исчезают в течение нескольких месяцев.

Определение

Хронический бронхит – это диффузное прогрессирующее поражение бронхиального дерева с перестройкой секреторного аппарата слизистой оболочки, с развитием воспалительного процесса и склеротическими изменениями в более глубоких слоях бронхов, сопровождается нарушением очистительной и защитной функции бронхов и гиперсекрецией слизи, клинически проявляется хроническим течением с периодами обострений и ремиссии и доминированием среди клинических симптомов продуктивного кашля на протяжении трех месяцев в году не менее двух лет подряд.

Современное определение хронического бронхита основывается на формулировке, которая была принята в 1958 г. на международном симпозиуме фирм «Ciba»:

Хронический бронхит (ХБ) – это состояние больных с хронической или рецидивирующей чрезмерной секрецией слизи в бронхиальном дереве, проявляющееся кашлем с выделением мокроты в течение не менее трех месяцев в году и не менее двух лет подряд.

Тогда же ХБ, бронхиальная астма и эмфизема легких были объединены термином «хронические неспецифические заболевания легких» (ХНЗЛ). Позже в данное понятие были включены бронхоэктатическая болезнь, пневмосклероз и хроническая пневмония. Сегодня термин ХНЗЛ – уже история пульмонологии.

Наибольшее распространение в настоящее время получило понятие «хронические обструктивные болезни легких» (ХОБЛ). ХОБЛ – собирательное понятие, которое объединяет группу хронических болезней дыхательной системы: хронический обструктивный бронхит (ХОБ), эмфизема легких (ЭЛ), бронхиальная астма (БА) тяжелого течения. В США и Великобритании в понятие «хронические обструктивные болезни легких» включают также муковисцидоз (МВ), облитерирующий бронхиолит (ОБ) и бронхоэктатическую болезнь (БЭ).

Признак, по которому формируется группа ХОБЛ, – это медленно прогрессирующая необратимая бронхиальная обструкция с нарастающими явлениями хронической дыхательной недостаточности.

ХОБЛ рассматривают и как симптомокомплекс с признаками терминальной дыхательной недостаточности $ОФВ_1 < 1,5$ л или 30% от должной величины, т. е. прогрессирование болезни, приведшее к утрате обратимого компонента бронхиальной обструкции, легочному сердцу. На этой стадии ХОБЛ нивелируется нозологическая принадлежность болезни. Наиболее часто (около 90%) причиной ХОБЛ является ХОБ, около 1% составляет эмфизема легких (вследствие дефицита α_1 -антитрипсина), около 10% приходится на БА тяжелого течения.

Определение понятия ХОБЛ в проекте GOLD (Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease – результат деятельности экспертов ВОЗ по проблеме ХОБЛ – аналог «GINA» по проблеме бронхиальной астмы) отличается лаконичностью: «ХОБЛ – болезненное состояние, характеризующееся не полностью обратимым ограничением воздушного потока. Это ограничение обычно прогрессирует и связано с патологической реакцией легких на вредоносные частицы и газы». Достоинством этой формулировки является ее лаконичность, а недостатком – отсутствие в ней понятия «хроническое воспаление».

На сегодняшний день формулировка ХОБЛ выглядит так (Чучалин А. Г., 2001): «Хроническая обструктивная болезнь легких – собирательное понятие, объединяющее хронические экологически опосредованные воспалительные заболевания респираторной системы с преимущественным поражением дистальных отделов дыхательных путей с частично обратимой бронхиальной обструкцией, которые характеризуются прогрессированием и нарастанием хронической дыхательной недостаточности».

Эпидемиология

Хронический бронхит – одно из наиболее распространенных заболеваний органов дыхания и в настоящее время считается одной из «болезней века» в связи с не-

уклонным ростом заболеваемости и смертности и колоссальным экономическим ущербом, наносимым обществу. При этом общее увеличение заболеваемости и смертности при ХОБЛ связывают с курением.

По данным рабочей группы Канадского торакального общества, ХОБЛ занимают 5-е место среди причин смерти в Северной Америке и являются единственной из ведущих причин смерти, частота которой возрастает. Так, в США в 1995 г. ХОБЛ были больны 14 млн человек, из них у 12,5 млн диагностирован ХОБ. С 1982 по 1995 гг. число больных возросло на 41,5%. В настоящее время в США около 6% мужчин и 3% женщин болеют ХОБЛ, среди лиц старше 55 лет эта цифра достигает 10%. В стандартах Европейского Респираторного Общества подчеркивается, что только около 25% случаев заболевания диагностируется своевременно. В Европе смертность от ХОБЛ колеблется от 2,3 (Греция) до 41,4 (Венгрия) на 100 000 населения.

В России по результатам подсчетов с использованием эпидемиологических маркеров гипотетически около 11 млн больных ХОБЛ. Однако по официальной медицинской статистике их число составляет около 1 млн. Это происходит потому, что заболевание диагностируется в поздних стадиях, когда самые современные лечебные программы не позволяют затормозить неуклонное прогрессирование болезни, являющееся основной причиной высокой смертности больных ХОБЛ (ХОБЛ сокращает продолжительность жизни в среднем на 8 лет).

В целом ХОБ – болезнь второй половины жизни, чаще возникающая после 40 лет. Эпидемиологические данные свидетельствуют о большей распространенности ХОБ среди мужчин и курящих женщин. Однако следует подчеркнуть, что в течение 10-15 лет болезнь протекает бессимптомно, т. е. ее начало может приходиться на старший детский и юношеский возраст.

Эпидемиологические исследования демонстрируют определенную связь развития ХОБ с социально-экономическим положением человека, его образованностью, что в значительной мере определяет возможность личности осознавать известные факторы риска и иметь материальную и психологическую готовность избегать их патогенного действия.

Этиология

К факторам риска относятся:

1. Факторы предрасположенности к заболеванию – это генетический фактор редкого наследственного дефицита α_1 -антитрипсина.
2. Факторы окружающей среды:
 - курение;
 - длительное воздействие профессиональных факторов (пыль, химические раздражители, пары);
 - атмосферное/домашнее загрязнение воздуха.

Заболевание является следствием сочетанного влияния двух групп факторов.

Курение – наиболее важный из факторов риска развития ХБ. Курение ответственно за развитие и прогрессирование ХБ в 80-90% случаев.

Риск смерти от ХОБ у лиц, выкуривающих более 25 сигарет в сутки, в 30 раз больше, чем у некурящих. С возрастом, как известно, ухудшается проходимость дыхательных путей, что, в частности, выражается в ежегодном снижении ОФВ₁ на 0,02-0,04 л. Курение же ускоряет этот процесс в 2-3 раза. Согласно экспериментальным данным, длительное табакокурение приводит к нарушению двигательной активности ресничек эпителия слизистой бронхов, ингибирует функциональную активность альвеолярных макрофагов, что сопровождается гипертрофией и гиперплазией слизеобразующих желез.

Всего табачный дым содержит более 2000 потенциально токсичных компонентов. Тем не менее, канадские ученые считают, что взаимосвязь курения сигарет и ХОБЛ более сложна, чем ее себе обычно представляют. Несмотря на тесную взаимосвязь курения и ХОБЛ, самого по себе курения недостаточно для развития заболевания. ХОБЛ возникает лишь у меньшинства (около 15-20%) длительно курящих лиц. Это заставляет предполагать наличие другого, неизвестного фактора, который способствует развитию повреждения дыхательных путей.

Согласно «голландской гипотезе», для развития ХОБЛ при курении необходима генетическая предрасположенность к повреждению дыхательных путей. Проблему умножает тот факт, что есть небольшое число никогда не куривших людей, страдающих ХОБЛ, как и злостные курильщики.

Дефицит α_1 -антитрипсина является в настоящее время единственной хорошо изученной генетической патологией, ведущей к ХБ и ХОБЛ. Начало болезни ускоряется курением. В целом дефицит α_1 -антитрипсина ведет к ХБ, эмфиземе и формированию бронхоэктазов. Вклад этой патологии в развитие ХБ значительно меньше, чем курения. Другие гены, влияющие на патогенез, в настоящее время не выявлены.

Профессиональные вредности – наиболее вредоносными являются кадмий и кремний. Профессии с повышенным риском развития ХБ – шахтеры, строительные рабочие, связанные с цементом, рабочие металлургической промышленности (горячая обработка металлов), железнодорожники, рабочие, занятые переработкой зерна, хлопка и производством бумаги.

Холод – в возникновении ХОБ участвует холод. Для России это весьма актуально, так как у людей, проживающих в Сибири и на Крайнем Севере, часто сочетается воздействие нескольких факторов – холода, курения и промышленных поллютантов.

Патогенез

Главным следствием воздействия этиологических факторов является *развитие хронического воспаления*. Локализация воспаления и особенности пусковых фак-

торов определяют специфику патологического процесса при ХОБ.

Эффективность мукоцилиарного транспорта – важнейшего компонента нормального функционирования воздухоносных путей – зависит от скоординированности действия реснитчатого аппарата мерцательного эпителия, а также качественных и количественных характеристик бронхиального секрета.

Под влиянием факторов риска нарушается движение ресничек вплоть до полной остановки, развивается метаплазия эпителия с утратой клеток реснитчатого эпителия и увеличением числа бокаловидных клеток. Изменяется состав бронхиального секрета, что нарушает движение значительно поредевших ресничек. Это способствует возникновению мукостаза, вызывающего блокаду мелких воздухоносных путей.

Этиологические факторы внешней среды приводят не только к нарушению мукоцилиарного транспорта в бронхах, но и параллельно с этим формируют *оксидативный стресс*, проявляющийся образованием большого количества свободных радикалов в воздухоносных путях. Главным источником свободных радикалов являются *нейтрофилы* циркулирующей крови, в большом количестве концентрирующиеся в легких под влиянием пусковых факторов. В условиях высокой концентрации нейтрофилов нарушается баланс системы протеазы – антипротеазы.

Для сравнения – главной клеткой воспаления при бронхиальной астме считается эозинофилы, тогда как при ХОБ – нейтрофилы.

Наряду с нейтрофилами в формировании и реализации воспаления принимают участие макрофаги, Т-лимфоциты. Биомаркером хронического воспалительного процесса является участие нейтрофилов с повышенной активностью миелопероксидазы, нейтрофильной эластазы, появление металлопротеаз, дисбаланс в системах протеолиз – антипротеолиз и оксиданты – антиоксиданты. Выделяющийся из клеток, инфильтрирующих слизистую оболочку, большой комплекс провоспалительных медиаторов скапливается в легочных капиллярах и перибронхиальной ткани и в значительной мере определяет все многообразие патологических изменений. Основными медиаторами воспаления при ХОБЛ являются интерлейкины, фактор некроза опухолей, миелопероксидазы, нейтрофильные эластазы, металлопротеазы, а в последнее время описывается роль дефензинов.

Изменение вязкоэластических свойств бронхиального секрета сопровождается и существенными изменениями его состава: снижается содержание неспецифических компонентов местного иммунитета, обладающих противовирусной и противомикробной активностью: интерферона, лактоферина и лизоцима. Наряду с этим уменьшается содержание секреторного IgA. Нарушения мукоцилиарного клиренса и явления местного иммунодефицита создают оптимальные условия для колонизации микроорганизмов.

Густая и вязкая бронхиальная слизь со сниженным бактерицидным потенциалом – хорошая питательная среда для различных микроорганизмов (вирусы, бактерии, грибы). При определенных условиях у этих больных происходит активация респираторной инфекции. Это может быть следствием реактивации аутофлоры или суперинфекции пневмотропными микроорганизмами, к которым больные ХОБЛ высокочувствительны. Весь этот комплекс механизмов воспаления ведет к формированию двух основных процессов, характерных для ХОБЛ – нарушению бронхиальной проходимости и развитию центрилобулярной эмфиземы.

Существенным звеном в патогенезе нарушения бронхиальной проходимости является активация холинергических механизмов вегетативной нервной системы, приводящая к усилению бронхоспастических реакций; тонус блуждающего нерва у больных ХОБЛ усиливается на ранних стадиях заболевания вследствие возбуждения ирритативных рецепторов эпителия бронхов. Раздражающий эффект на рецепторы оказывают воздействия табачного дыма, токсических газов (озона, двуокиси азота, серы и др.). Поражение эпителия является инициальным звеном воспаления.

Нарушение бронхиальной проходимости у больных ХОБЛ формируется за счет обратимого и необратимого компонентов. Наличие и выраженность обратимого компонента придает индивидуальность болезням, составляющим ХОБЛ, и позволяет выделять их в отдельные нозологические формы. Обратимый компонент формируется из спазма гладкой мускулатуры, отека слизистой оболочки бронхов и гиперсекреции слизи, возникающих под влиянием повышения тонуса блуждающего нерва и выделения большого спектра провоспалительных медиаторов (интерлейкин-8, фактор некроза опухоли, нейтрофильные протеазы и свободные радикалы).

В процессе прогрессирования болезни постепенно утрачивается обратимый компонент. При полной его утрате заболевание меняет свое качество, и границы нозологических форм, составляющих ХОБЛ, стираются.

Необратимый компонент бронхиальной обструкции определяется развивающейся эмфиземой и перибронхиальным фиброзом.

Эмфизема формируется в основном в результате истощения (вследствие оксидативного стресса) местных ингибиторов протеаз и под влиянием нейтрофильных протеаз, разрушающих эластическую строму альвеол. Из-за нарушения эластических свойств легких изменяется механика дыхания и формируется экспираторный коллапс, являющийся важнейшей причиной необратимой бронхиальной обструкции.

Перибронхиальный фиброз – следствие хронического воспаления, влияет на формирование необратимого компонента меньше, чем эмфизема.

Развитие эмфиземы приводит к редукции сосудистой сети в участках легочной ткани, не способных к га-

зообмену. В результате этого кровоток перераспределяется в сохранившихся участках легочной ткани, возникают выраженные *вентиляционно-перфузионные нарушения*. Неравномерность вентиляционно-перфузионных отношений является одним из важных элементов патогенеза ХОБЛ. Перфузия плохо вентилируемых зон ведет к снижению артериальной оксигенации, избыточная вентиляция недостаточно перфузируемых зон приводит к росту вентиляции мертвого пространства и задержке выделения CO_2 . Все это создает условия для повышения давления в бассейне легочной артерии. В этой стадии формируется *легочная гипертензия* с дальнейшим развитием легочного сердца.

Хроническая гипоксия ведет к компенсаторному эритроцитозу – вторичной полицитемии с соответствующим повышением вязкости крови и нарушениями микроциркуляции, которые усугубляют вентиляционно-перфузионные несоответствия.

Важным компонентом патогенеза ХОБЛ является *утомление дыхательной мускулатуры*, что, в свою очередь, снижает работу дыхания и усугубляет вентиляционные нарушения.

У ряда больных ХОБЛ наблюдается *синдром обструктивного апноэ во сне*. Сочетание бронхиальной обструкции, характерной для ХОБЛ, с ночным апноэ называется синдромом перекреста (overlap syndrom), при котором максимально выражены нарушения газообмена. Существует мнение, что у большинства больных хроническая гиперкапния формируется преимущественно в ночное время. Структура сна нарушается у 40% больных ХОБЛ (R. Martin, 1997). При полисомнографии выявлены признаки нарушения архитектуры сна, уменьшение его продолжительности, учащение просыпаний, появление дневной сонливости. Во многих исследованиях было показано снижение легочной функции и артериальной сатурации кислорода (SaO_2) во время сна. Основной причиной снижения сатурации O_2 являются эпизоды апноэ, а также холинергический тонус, наиболее повышенный ночью.

Усугубляет бронхиальную обструкцию и ведет к нарастанию всех признаков болезни *обострение инфекционного процесса* в респираторной системе. В условиях мукостаза, местного, а иногда и системного иммунодефицита, колонизация микроорганизмов может принять неконтролируемый характер и перейти в качественно другую форму взаимоотношений с макроорганизмом – инфекционный процесс. Возможен и другой путь – обычное заражение воздушно-капельным путем высоковирулентной флорой, что легко реализуется в условиях нарушенных защитных механизмов.

Классификация:

Выделяют 4 основные и 2 особые формы ХБ:

1. Основные:

- 1.1. Хронический простой (необструктивный) бронхит, протекающий с выделением слизис-

той мокроты и без вентиляционных нарушений.

- 1.2. Хронический гнойный (необструктивный) бронхит, протекающий с постоянным или периодическим выделением гнойной мокроты и без вентиляционных нарушений.

- 1.3. Хронический обструктивный бронхит, протекающий с выделением слизистой мокроты и стойкими обструктивными нарушениями вентиляции.

- 1.4. Хронический гнойно-обструктивный бронхит, протекающий с выделением гнойной мокроты и стойкими обструктивными нарушениями вентиляции.

2. Особые формы:

- 2.1. Геморрагический хронический бронхит.

- 2.2. Фибринозный хронический бронхит.

По уровню поражения бронхиального дерева:

- проксимальный – с преимущественным поражением крупных бронхов;
- дистальный – с преимущественным поражением мелких бронхов (англ. – болезнь малых воздушных путей).

По течению заболевания:

- латентное;
- с редкими обострениями;
- с частыми обострениями;
- непрерывно рецидивирующее.

По фазе:

- обострение,
- ремиссия.

Осложнения:

1. Эмфизема легких.
2. Кровохарканье.
3. Дыхательная недостаточность:
 - острая;
 - хроническая;
 - острая на фоне хронической.
4. Вторичная легочная гипертензия:
 - транзиторная стадия;
 - стабильная стадия без недостаточности кровообращения;
 - стабильная стадия с недостаточностью кровообращения.

Клиническая картина

Типичные клинические признаки ХБ – кашель, выделение мокроты и одышка. Одышка обычно развивается постепенно и может варьировать в очень широких пределах: от ощущения нехватки воздуха при стандартных физических нагрузках до тяжелой дыхательной недостаточности. Для больных ХОБ одышка является главной причиной ухудшения качества жизни.

Для ХБ характерен кашель на протяжении 3 мес в году в течение 2 лет и более. В общей популяции хроничес-

кий кашель регистрируется более чем у 30%, у 10-12% оказывается клиническая картина ХОБ. Однако на практике врачи чаще наблюдают уже осложненные стадии ХОБ с признаками дыхательной недостаточности и легочного сердца.

Анамнез курения – необходимым условием для постановки диагноза ХОБЛ, по рекомендации ВОЗ, является подсчет индекса курящего человека. Расчет индекса курящего человека проводится следующим образом: количество выкуренных в день сигарет умножают на число месяцев в году, т. е. на 12; если эта величина превышает 160, то курение у данного пациента представляет риск в отношении развития ХОБЛ; если индекс более 200, то больного следует относить к категории «злостных курильщиков».

Анамнез курения рекомендуется оценивать также в единицах «пачки/лет». Общее количество пачек/лет = количество выкуриваемых в день пачек × число лет курения. При этом одна условная пачка содержит 20 сигарет. В том случае, если этот показатель достигает значения 10 пачек/лет, то пациент считается «безусловным курильщиком». Если он превышает 25 пачек/лет, то больной может быть отнесен к «злостным курильщикам». «Бывшим курильщиком» пациент считается в случае прекращения курения на срок 6 мес и более. Это необходимо учитывать при диагностике ХОБЛ.

Диагностическая значимость объективного обследования при ХБ невелика. Физикальные изменения зависят от степени обструкции дыхательных путей, легочной гипертензии и имеют невысокую чувствительность и специфичность. Классическими признаками при ХОБ являются:

- тахипноэ и участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания при осмотре;
- перкуторно – легочный звук с коробочным оттенком;
- аускультативно – ослабленное везикулярное дыхание в сочетании с низкотоновыми сухими хрипами и среднепузырчатыми влажными хрипами на вдохе.

Однако эти признаки не отражают тяжести заболевания, а их отсутствие не исключает наличие ХОБ у пациента.

Важнейшим клиническим признаком ХОБ является прогрессирование болезни, которое подтверждается уменьшением $ОФВ_1$ более чем на 50 мл в год.

В настоящее время для оценки состояния пациента и адекватности проводимой терапии предложено определять качество жизни пациента, т. е. способность больного адаптироваться к болезни и выполнять привычные для него жизненные функции.

Одним из наиболее существенных факторов прогрессирования ХБ и ухудшения качества жизни пациента является вирусно-бактериальная инфекция. Наиболее часто выявляются:

- *Streptococcus pneumoniae*;
- *Haemophilus influenzae*;
- *Moraxella catarrhalis*.

Для диагностики ХБ, оценки тяжести, прогрессирования и прогноза заболевания наряду с клиническими признаками основным методом является определение функции внешнего дыхания: определение $ОФВ_1$, ЖЕЛ, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ и их динамику. Европейский консенсус рекомендует делить ХОБ на три степени тяжести в зависимости от показателя $ОФВ_1$ (процент от должных значений):

- I степень – легкая $> 70\%$;
- II степень – средняя 50-69%;
- III степень – тяжелая $< 50\%$.

Данные физикального обследования при ХОБ недостаточны для установления диагноза заболевания, они дают лишь ориентиры для дальнейшего направления диагностического исследования с применением инструментальных и лабораторных методов.

Диагностические методы можно условно разделить на **обязательный минимум**, используемый у всех больных, и **дополнительные методы**, применяемые по специальным показаниям. К обязательным методам, помимо физикальных, относятся спирометрия, бронхоскопия и рентгенография (наиболее информативна в более поздних стадиях).

Ведущее значение в диагностике ХОБ и объективной оценке степени тяжести заболевания имеет исследование функции внешнего дыхания (спирометрия). При обследовании конкретного пациента с ХОБЛ необходимо помнить, что обратимость обструкции – величина переменная и у одного и того же больного может быть разной в периоды обострения и ремиссии.

Функция внешнего дыхания

Обязательно определяют следующие объемные и скоростные показатели: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$), максимальные скорости выдоха на различных уровнях ФЖЕЛ (МСВ 75-25). Изучение этих показателей формирует функциональный диагноз ХОБ.

Функциональные расстройства при ХОБ проявляются не только нарушением бронхиальной проходимости, но также изменением структуры статических объемов, нарушением эластических свойств, диффузионной способности легких, снижением физической работоспособности. Определение этих видов расстройств является дополнительным.

Критерии бронхиальной обструкции

Наиболее важным для диагностики ХОБЛ является определение хронического ограничения воздушного потока, т. е. бронхиальной обструкции. Общепринятыми методами регистрации бронхиальной обструкции являются спирометрия и пневмотахометрия, проведенные во время форсированного экспираторного маневра. Основным критерием, определяющим хроническое ограничение воздушного потока, или хроническую обструкцию, является падение показателя $ОФВ_1$ до уров-

ня, составляющего *менее 80% от должных величин*. Обладая высокой степенью воспроизводимости при правильном выполнении дыхательного маневра, данный параметр позволяет документально зарегистрировать у пациента наличие обструкции и в дальнейшем мониторировать состояние бронхиальной проходимости и ее вариабельность. Бронхиальная обструкция считается хронической, если она регистрируется при проведении повторных спирометрических исследований как минимум 3 раза в течение одного года, несмотря на проводимую терапию.

Для ранней диагностики ХОБЛ более эффективно исследование парциальной кривой поток-объем.

Для более точной диагностики и выбора лечения необходимо определить наличие и выраженность обратимого и необратимого компонентов бронхиальной обструкции.

Дополнительное обследование

Для исследования обратимости обструкции используются *пробы с ингаляционными бронходилататорами*, и оценивается их влияние на показатели кривой «поток-объем», главным образом на $ОФВ_1$. Параметры МСВ 75-25, обозначающие уровень форсированных экспираторных потоков при различных уровнях ФЖЕЛ, не могут сравниваться, т. к. сама ФЖЕЛ, по отношению к которой рассчитываются эти потоки, изменяется при повторных тестах. Другие показатели кривой поток-объем (за исключением $ОФВ_1$) также являются, в основном, производными и расчетными от ФЖЕЛ. Для расчета бронходилатационного ответа рекомендуется использовать параметр $ОФВ_1$.

Бронходилатационный ответ зависит от фармакологической группы бронхолитика, путей его введения и техники ингаляции. Факторами, влияющими на бронходилатационный ответ, также являются назначаемая доза; время, прошедшее после ингаляции; бронхиальная лабильность во время исследования; исходное состояние легочной функции; воспроизводимость сравниваемых показателей; погрешности исследования.

Бронходилатационные тесты: выбор назначаемого препарата и дозы.

В качестве бронходилатационных препаратов при проведении тестов у взрослых рекомендуется назначать:

- β_2 -агонисты короткого действия (начиная с минимальной дозы до максимально допустимой: фенотерол – от 100 до 800 мкг; сальбутамол – от 200 до 800 мкг, тербуталин – от 250 до 1000 мкг) с измерением бронходилатационного ответа через 15 мин;
- антихолинергические препараты: в качестве стандартного препарата рекомендуется использовать ипратропиум бромид (начиная с минимальных доз – 40 мкг, до максимально возможных – 80 мкг) с измерением бронходилатационного ответа через 30-45 мин.

Возможно проведение бронходилатационных тестов с назначением более высоких доз препаратов, которые ингалируют через небулайзеры. Повторные исследования $ОФВ_1$ в этом случае следует проводить после ингаляции максимально допустимых доз: через 15 мин после ингаляции 0,5-1,5 мг фенотерола (или 2,5-5 мг сальбутамола или 5-10 мг тербуталина) или через 30 мин после ингаляции 500 мкг ипратропиума бромида.

Во избежание искажения результатов и для правильного выполнения бронходилатационного теста необходимо отменить проводимую терапию в соответствии с фармакокинетическими свойствами принимаемого препарата (β_2 -агонисты короткого действия – за 6 ч до начала теста, длительно действующие β_2 -агонисты – за 12 ч, пролонгированные теофиллины – за 24 ч).

Прирост $ОФВ_1$ более чем на 15% от исходных показателей условно принято характеризовать как обратимую обструкцию. Следует подчеркнуть, что нормализации $ОФВ_1$ в тесте с бронходилататорами у больных ХОБЛ практически никогда не происходит. В то же время отрицательные результаты в тесте с бронхолитиками (прирост < 15%) не исключают увеличения $ОФВ_1$ на большую величину в процессе длительного, адекватного лечения. После однократного теста с β_2 -агонистами примерно у 1/3 пациентов ХОБЛ происходит существенное увеличение $ОФВ_1$, у остальных обычно это наблюдается после серии тестов.

Мониторирование $ОФВ_1$

Важным методом, позволяющим подтвердить диагноз ХОБЛ, является мониторинг $ОФВ_1$ – многолетнее повторное измерение этого спирометрического показателя. В зрелом возрасте в норме отмечается ежегодное снижение $ОФВ_1$ в пределах 30 мл в год. Проведенные в разных странах крупные эпидемиологические исследования позволили установить, что для больных ХОБЛ характерно ежегодное снижение показателя $ОФВ_1$ более чем на 50 мл в год.

В домашних условиях для мониторинга выраженности обструкции удобно использовать показатель *пиковой скорости выдоха (ПСВ)*, определяемой с помощью индивидуального пикфлоуметра. Для ХОБЛ пикфлоуметрия имеет относительное значение. Тем не менее, метод позволяет определить суточную изменчивость выраженности бронхиальной обструкции, которая при ХОБЛ обычно не превышает 15%. Наиболее ценным является измерение показателей ПСВ для дифференциации ХОБ и БА. При классических неосложненных формах БА суточная изменчивость ПСВ обычно превышает 15%. Наряду с этим регулярное измерение ПСВ служит легкодоступным методом объективной оценки эффективности бронходилатирующей терапии при ежедневном самоконтроле как в амбулаторных, так и в стационарных условиях.

Изменение структуры статических объемов и эластических свойств легких

Бронхиальная обструкция может приводить к изменению структуры статических объемов в сторону *гипервоздушности легких*. С целью выявления изменений соотношений статических объемов, составляющих структуру общей емкости легких при гипервоздушности и эмфиземе легких, общепринято применение двух основных методов: бодиплетизмографии и измерения легочных объемов методом разведения инертных газов (ECCS guidelines, 1993).

Основным проявлением гипервоздушности легких служит *повышение общей емкости легких*, определяемой при бодиплетизмографическом исследовании или методом разведения газов.

Анатомические изменения паренхимы легких при эмфиземе (расширение воздушных пространств, деструктивные изменения альвеолярных стенок) функционально проявляются изменением эластических свойств легочной ткани – *повышением статической растяжимости*. Отмечается изменение формы и угла наклона петли «давление – объем».

Нарушение диффузионной способности легких

Измерение диффузионной способности легких выполняется на втором этапе оценки легочной функции после проведения форсированных спирометрии или пневмотахометрии и определения структуры статических объемов. Исследование диффузии применяется для выявления поражения легочной паренхимы вследствие эмфиземы.

При эмфиземе показатели диффузионной способности легких – DLCO и ее отношения к альвеолярному объему DLCO/Va снижены, главным образом, вследствие деструкции альвеолярно-капиллярной мембраны, уменьшающей эффективную площадь газообмена. Однако снижение диффузионной способности легких на единицу объема (т. е. площади альвеолярно-капиллярной мембраны) может быть компенсировано возрастанием общей емкости легких. *Обычно диффузионная способность при наличии симптомов ХОБЛ снижена*, что означает присоединение эмфиземы.

Газы крови

ХОБЛ сопровождается нарушением вентиляционно-перфузионных соотношений, что может приводить к *артериальной гипоксемии* – понижению напряжения кислорода в артериальной крови (PaO_2). Кроме того, вентиляционная дыхательная недостаточность приводит к *гиперкапнии* – повышению напряжения углекислоты в артериальной крови ($PaCO_2$). У больных ХОБЛ с хронической дыхательной недостаточностью наступающий ацидоз метаболически компенсируется повышенной продукцией гидрокарбоната, что позволяет поддерживать относительно нормальный уровень pH.

Взаимосвязь между $ОФВ_1$ и газовым составом крови незначительна. Определять газовый состав крови реко-

мендуется при средней и тяжелой форме ХОБЛ. Это необходимо для оценки легочного газообмена, уточнения характера прогрессирования болезни и выраженности дыхательной недостаточности.

У некоторых пациентов с ХОБЛ гипоксемия и гиперкапния усугубляются во сне. У этих пациентов более выражена и легочная гипертензия в легочной артерии. При сочетании ХОБЛ с обструктивным нарушением дыхания во сне (синдром пререкреста) показано специальное сомнологическое исследование и коррекция этого расстройства.

Пульсоксиметрия применяется для измерения и мониторинга насыщения крови кислородом (SaO_2), однако она дает возможность регистрировать лишь уровень оксигенации и не позволяет следить за изменениями $PaCO_2$. Если показатель SaO_2 составляет менее 94%, то показано *исследование газов крови*.

При прогрессировании ХОБЛ достаточно часто наблюдается повышение давления в легочной артерии. Выраженность легочной гипертензии имеет прогностическое значение. Среди неинвазивных методов контроля легочной гипертензии наилучшие результаты получены с помощью доплер-эхокардиографии. В обычной практике ведения больных ХОБЛ использование прямых методов измерения давления в легочной артерии не рекомендуется.

Исследование функции легких при ХОБЛ проводится для определения тяжести заболевания, его прогрессирования и прогноза. Главной причиной поздней диагностики ХОБЛ является отсутствие возможности для проведения своевременного исследования ФВД.

Благодаря хорошей воспроизводимости и простоте измерения $ОФВ_1$ в настоящее время является общепринятым показателем для оценки степени обструкции при ХОБЛ. На основе этого показателя определяется и степень тяжести ХОБЛ. Легкая степень тяжести – $ОФВ_1 > 70\%$ должных величин, средняя – 50-69%; тяжелая степень – $< 50\%$. Эта градация рекомендована Европейским Респираторным Обществом и принята за рабочую в России.

Американское торакальное общество при оценке тяжести также использует $ОФВ_1$. В ряде случаев у больных ХОБЛ требуется функциональное исследование дыхательных мышц. Особенно это важно при похудании больных, подозрении на стероидную миопатию и при гиперкапнии, не пропорциональной показателям $ОФВ_1$.

Исследования с физической нагрузкой

В начальных стадиях заболевания нарушения диффузионной способности и газового состава крови в покое могут отсутствовать, а проявляться только при физической нагрузке. У пациентов более тяжелой категории решение о целесообразности назначения кислородной терапии может зависеть и от степени ограничения физической работоспособности. Для объективизации и документирования степени снижения толерантности к нагрузке существуют различные методы.

Пробы с физической нагрузкой могут проводиться с использованием различных устройств для дозирования нагрузки (велозерометры, тредмилы) или же без них, когда в качестве критерия физической толерантности используется величина дистанции, пройденной пациентом за определенное время (шаговая проба).

При проведении *шестиминутной шаговой пробы* больному ставится задача пройти как можно большую дистанцию за 6 мин, после чего пройденное расстояние регистрируется. При возможности во время проведения теста следует мониторировать насыщение крови кислородом методом пульсоксиметрии. Есть данные о корреляции величины пройденного расстояния с показателями легочной диффузии. Обычно больной ХОБЛ с показателем ОФВ₁ около 1 литра или 40% от должного проходит за 6 мин около 400 м. Показатели 6-минутного теста очень вариабельны и зависят в значительной степени от эмоционального состояния и мотивации. Этот метод является наиболее простым средством для индивидуального наблюдения и мониторинга течения заболевания.

Проба с физической нагрузкой используется в случаях, когда выраженность одышки не соответствует снижению ОФВ₁. Она используется для отбора больных на реабилитационные программы.

Лабораторные методы исследования

Исследование мокроты

Цитологическое исследование мокроты дает информацию о характере воспалительного процесса и его выраженности и является обязательным методом.

Культуральное *микробиологическое исследование* мокроты целесообразно проводить при неконтролируемом прогрессировании инфекционного процесса и подборе рациональной антибиотикотерапии. Является дополнительным методом обследования.

Исследование крови

Клинический анализ: при стабильном течении ХОБЛ существенных изменений содержания лейкоцитов периферической крови не происходит. При обострении наиболее часто наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом и увеличение СОЭ. Однако эти изменения наблюдаются не всегда. С развитием гипоксемии у больных ХОБЛ формируется полицитемический синдром, для которого характерно изменение гематокрита (гематокрит > 47% у женщин и > 52% у мужчин), повышение числа эритроцитов, высокий уровень гемоглобина, низкая СОЭ и повышенная вязкость крови.

Иммунологическое исследование крови является дополнительным и проводится при неуклонном прогрессировании инфекционного воспалительного процесса для выявления признаков иммунной недостаточности.

Рентгенологические методы исследования

При легкой степени ХОБЛ существенные рентгенологические изменения могут не обнаруживаться. У больных со средней и тяжелой степенью ХОБЛ можно обнаружить: низкое стояние купола диафрагмы, уплощение и ограничение ее подвижности; гипервоздушность легочных полей, буллы и увеличение ретростернального пространства; сужение и вытянутость сердечной тени; на фоне обеднения сосудистыми тенями определяется высокая плотность стенок бронхов, инфильтрация по их ходу, т. е. выявляется ряд признаков, характеризующих воспалительный процесс в бронхиальном дереве и наличие эмфиземы.

Электрокардиография

Электрокардиография позволяет у ряда больных выявить *признаки гипертрофии правых отделов сердца*, однако ее ЭКГ-критерии резко изменяются из-за эмфиземы. Данные ЭКГ в большинстве случаев позволяют исключить кардиальный генез респираторной симптоматики.

Парадоксальный пульс

Парадоксальный пульс определяется как снижение амплитуды пульсовой волны на лучевой артерии при неглубоком вдохе. Если изменения амплитуды слабо выражены, необходимо использовать манжетку сфигмоманометра. Систолическое давление во время вдоха снижается более чем на 10 мм рт. ст.

Бронхологическое исследование

Бронхологическое исследование является *дополнительным* для больных ХОБЛ. Оно проводится для оценки состояния слизистой оболочки бронхов и дифференциального диагноза с другими заболеваниями легких. В ряде случаев могут быть выявлены заболевания, являющиеся причиной хронической бронхиальной обструкции. *Исследование может включать:*

- осмотр слизистой оболочки бронхов;
- культуральное исследование бронхиального содержимого;
- бронхоальвеолярный лаваж с определением клеточного состава для уточнения характера воспаления;
- биопсию слизистой оболочки бронхов.

Дифференциальный диагноз

На ранних этапах развития ХОБЛ следует различать ХОБ и БА, т. к. в это время требуются принципиально различные подходы к лечению каждого из этих заболеваний. Наиболее сложен дифференциальный диагноз БА и ХОБ (табл. 1).

Клиническое обследование обнаруживает приступообразность симптоматики при БА, нередко в сочетании с экстрапульмональными признаками аллергии (риниты, конъюнктивиты, кожные проявления, пищевая аллергия). Для больных ХОБ характерна постоянная, мало меняющаяся симптоматика. Важным элементом диф-

ференциальной диагностики является снижение ОФВ₁ на 50 мл и более в год у больных ХОБ, чего не наблюдается при БА. Для ХОБ характерна низкая суточная вариабельность показателей пикфлоуметрии (<15%). При БА разность между утренними и вечерними показателями пикфлоуметрии увеличивается и превышает 20%. При БА чаще наблюдается бронхиальная гиперреактивность.

Из лабораторных признаков при БА чаще встречается увеличение содержания IgE.

При появлении у больных БА необратимого компонента бронхиальной обструкции дифференциальный диагноз между этими заболеваниями теряет смысл, так как можно констатировать присоединение второй болезни – ХОБ и приближение конечной фазы заболевания – ХОБЛ.

Лечение (для ХОБ)

Цель лечения ХОБ:

- снижение темпов прогрессирования диффузного повреждения бронхов;
- снижение частоты обострений, удлинение ремиссии;
- повышение толерантности к физической нагрузке;
- улучшение качества жизни.

Некоторые замечания:

1. Несмотря на то, что ХОБ является необратимым прогрессирующим заболеванием, тактика минимального терапевтического воздействия неоправданна, так как длительное существование обструкции, персистирование инфекции ускоряет прогрессирование заболевания и развитие дыхательной недостаточности.
2. Активное участие пациента в лечебном процессе – одно из главных условий успешного лечения больных ХОБ.

3. Прекращение курения – первый обязательный шаг.
4. Устранение воздействия других поллютантов (ирритантов респираторной системы) путем профессиональной переориентации людей.
5. Выполнение 3 и 4 пунктов, однако, не гарантирует прекращения болезни.

Тактика лечения:

- обучение пациентов;
- прекращение курения;
- бронходилатирующая терапия;
- мукорегуляторная терапия;
- глюкокортикостероидная терапия;
- коррекция дыхательной недостаточности;
- противoinфекционная терапия;
- реабилитационная терапия.

Подавляющее большинство больных должно лечиться амбулаторно, по индивидуальной программе, разработанной лечащим врачом. Госпитализация показана лишь при обострении ХОБЛ, которое не контролируется в амбулаторных условиях: нарастание гипоксемии, возникновение или нарастание гиперкапнии, декомпенсация легочного сердца. Пребывание в стационаре должно быть кратковременным и направлено на купирование обострения, установление нового режима амбулаторного лечения.

Обучение пациентов

Обучение пациентов – ответственный этап индивидуальной работы с больным. Пациент должен быть хорошо осведомлен о сущности заболевания, особенностях его течения, являться активным, сознательным участником лечебного процесса. На этом этапе врач при участии больного разрабатывает индивидуальный план лечения. Очень важно, чтобы при его составлении ставились реальные, достижимые цели с учетом выраженности бронхиальной обструкции, значимости обрати-

Таблица 1

Основные дифференциально-диагностические критерии хронического обструктивного бронхита и БА

Признаки	Хронический обструктивный бронхит	БА
Аллергия	Не характерна	Характерна
Кашель	Постоянный, разной интенсивности	Приступообразный
Одышка	Постоянная, без резких колебаний выраженности	Приступы экспираторной одышки
Суточные колебания ОФВ ₁	Менее 10% от должного	Более 15% от должного
Бронхиальная обструкция	Обратимость не характерна, прогрессивное ухудшение функции легких	Обратимость характерна, прогрессивного ухудшения функции легких нет
Эозинофилия крови и мокроты	Не характерна	Не характерна

мого его компонента и характера прогрессирования заболевания. Постановка невыполнимых задач вызывает у пациента разочарование, снижает веру в целесообразность выполнения лечебной программы и, в конечном итоге, нарушает готовность следовать рекомендациям лечащего врача.

В образовательные программы для больных обязательно включается обучение правильному пользованию лекарственными средствами (индивидуальными ингаляторами, спейсерами, небулайзерами). Пациенты должны быть обучены основным правилам самоконтроля, в том числе и с использованием пикфлоуметра, должны уметь объективно оценивать свое состояние и при необходимости принимать меры неотложной самопомощи.

Важным этапом образования пациентов является их профессиональная ориентация, особенно в случаях, когда экологическая агрессия связана с профессиональной деятельностью больного.

Процесс обучения должен проходить под систематическим контролем врача.

Прекращение курения

Прекращение курения – первый обязательный шаг. Отказ от курения, как от основного фактора риска ХОБЛ и механизма прогрессирования болезни, – шаг совершенно необходимый. Пациент должен четко осознавать вредоносное действие табачного дыма на его дыхательную систему. Составляется конкретная программа ограничения и прекращения курения. Однако в российских условиях число больных, отказавшихся от курения, невелико. В случаях никотиновой зависимости целесообразно применение никотинзамещающих препаратов.

Известно, что зависимость от курения вызывает преимущественно никотин, тогда как наибольший вред наносят оксиданты, тяжелые металлы и канцерогенные вещества, содержащиеся в табачном дыме и смоле. Замещение потребности в никотине с помощью лекарственных препаратов значительно облегчает отказ от курения и в 2 раза увеличивает долю успешных отказов. В России этот класс лекарств представляет препарат никоретте. Никоретте выпускается в виде жевательной резинки с содержанием никотина 2 или 4 мг и в виде ингалятора, картридж которого содержит 10 мг никотина.

Возможно привлечение психотерапевтов, иглорефлексотерапевтов.

В западных странах смертность в старших возрастных группах от ХОБЛ в начале века быстро нарастала, однако в настоящее время благодаря реализации программ борьбы с курением рост ее замедлился.

I. «Базисная терапия»

Терапия бронходилататорами (антихолинэргическими средствами, β_2 -агонистами, метилксантинами). Наиболее предпочтительный и безопасный путь введения – ингаляционный. Обратимость бронхиальной обструкции считается реальной при возрастании ОФВ₁ на 15% и более после ингаляции фармпрепарата.

1. Антихолинэргические средства по выраженности бронходилатирующего эффекта занимают первое место. Бронходилатирующее действие возникает благодаря угнетению парасимпатической импульсации вследствие конкурентного антагонизма с ацетилхолином на рецепторах. Наиболее известный и практически единственный представитель – ипратропиум бромид (атровент). Плохо всасывается через слизистую оболочку, поэтому не вызывает системных побочных эффектов, что позволяет применять его у больных с ИБС и ГБ. Действие ипратропиума бромида развивается медленно в течение 30-90 мин. продолжительностью 4-8 часов. Поэтому он не может использоваться в неотложной терапии.

Рекомендуемые дозировки – 2-4 ингаляции 3-4 раза в день. Терапевтические дозы ипратропиума бромида не ухудшают транспортную функцию мерцательного эпителия.

Препарат хорошо переносится большинством больных и сохраняет свою эффективность при длительном его применении.

Новейший препарат этой группы – тиотропиум (спирива), который действует 24 часа и назначается в дозе 18 мг в сутки.

2. β_2 -агонисты – используются давно и хорошо себя зарекомендовали. При ХОБ их бронходилатирующий эффект менее выражен, чем при бронхиальной астме. Предпочтительно назначать β_2 -агонисты в ингаляциях, однако возможно назначать внутрь или парентерально.

Представители:

- фенотерол (беротек);
- сальбутамол.

Действие β_2 -агонистов начинается в течение нескольких минут, достигает пика через 15-30 мин. Их действие продолжается 4-5 часов. При их назначении необходима осторожность у больных с ИБС и ГБ.

Комбинированное применение антихолинэргических препаратов и β_2 -агонистов оказывает взаимопотенцирующее действие и дает наилучший бронходилатирующий эффект. Представитель – беродуал (ингалятор).

В последние годы при лечении ХОБЛ стали использовать новую генерацию ингаляционных бронходилататоров – симпатомиметики пролонгированного (12 ч) действия. К ним относятся формотерол и сальметерол.

3. Метилксантины обладают относительно слабым бронходилатирующим эффектом. Интерес к этим препаратам вызван благоприятными небронхолитическими эффектами (открытыми совсем недавно):

- улучшение мукоцилиарного клиренса;
- противовоспалительный эффект;
- ингибция дегрануляции тучных клеток (важное значение при бронхиальной астме);
- иммуномодулирующий эффект;

- снижение сосудистого легочного сопротивления;
- увеличение выброса правого и левого желудочка;
- уменьшение работы дыхательных мышц;
- увеличение силы дыхательной мускулатуры;
- повышение чувствительности дыхательного центра.

Представитель – теофиллин.

Используется перорально, внутривенно или в свечах. Необходима осторожность при назначении метилксантинов больным ИБС, с нарушениями сердечного ритма.

II. Восстановление нормального клиренса мокроты

Муколитики содержат вещества, разрушающие мукопротеины.

Мукорегуляторы уменьшают вязкость мокроты путем нарушения синтеза сиаломуцинов.

Представители:

- амброксол;
- ацетилцистеин;
- карбоцистеин.

Недопустимым является практиковавшееся ранее использование в качестве муколитиков протеолитических ферментов, которые сами по себе вызывают необратимое ремоделирование дыхательных путей.

III. Антибактериальная терапия

В период стабильного течения ХОБЛ антибактериальная терапия не проводится.

В холодное время года у больных ХОБЛ нередко возникают *обострения инфекционного происхождения*. Наиболее часто их причиной являются *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* и вирусы. Антибиотики назначают при любом обострении ХОБЛ. Подбор антибиотика по чувствительности флоры *in vitro* проводится лишь при неэффективности эмпирической антибиотикотерапии. Не следует назначать антибиотики в ингаляциях. Антибиотики не рекомендуются использовать для профилактики заболеваний.

Известно, что инфекция – не единственная причина обострений ХОБЛ, а в 1/3 случаев причина обострений не может быть идентифицирована. Вопрос о целесообразности назначения антибиотиков решается положительно лишь при неоспоримом доказательстве инфекционной природы обострения. Появление гнойных элементов в мокроте при обострении ХОБЛ считается достаточным аргументом для начала антибиотической терапии. Микробиологическое исследование дистальных отделов дыхательных путей с использованием специальной бронхологической техники, защищающей пробы от загрязнения, у больных ХОБЛ в 20–30% выявляет пневмотропные вирусы (респираторно-синцитиальный вирус, аденовирусы, вирусы гриппа), в 50% – бактерии, причем наиболее часто – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*.

Антибиотики назначаются эмпирически в сочетании с интенсифицированной бронходилатирующей терапией. Ориентирами для выбора антибиотика являются данные о чувствительности *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis* в данном регионе. Культуральное исследование мокроты с антибиотикограммой следует проводить при недостаточной эффективности начальной антибиотикотерапии для последующей целенаправленной ее коррекции. Профилактическое назначение антибиотиков не влияет на частоту и тяжесть обострений, ведет к формированию лекарственной устойчивости флоры и аллергии и поэтому не рекомендуется.

Существует ряд схем для выбора эмпирической антибактериальной химиотерапии, одна из которых предложена международной группой специалистов по легочным и инфекционным заболеваниям в 1997 г.

Острый трахеобронхит (I группа)

Кашель с мокротой возник остро при отсутствии легочного анамнеза. Основные возбудители – вирусы. Антибактериальная терапия не показана.

Простой хронический бронхит (II группа)

У больных этой группы функция легких сохранена ($ОФВ_1 > 50\%$ от должного), обострения возникают реже 4 раз в год, отсутствуют факторы риска неэффективности терапии. Хотя причиной обострения может быть вирусная инфекция, основные возбудители бактериальных обострений – гемофильная палочка, моракселла и пневмококк. Для лечения рекомендуются: амоксициллин или макролиды (эритромицин, кларитромицин (Фромилид), азитромицин), при отсутствии эффекта могут быть использованы фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин).

Осложненный хронический бронхит (III группа)

Симптомы обострения в виде усиления кашля, увеличения количества и гнойного характера мокроты выражены сильнее, чем в предыдущей группе. Функция легких также нарушена сильнее ($ОФВ_1 < 50\%$ от должного), часто сопутствуют серьезные хронические заболевания (сердечная недостаточность, сахарный диабет и др.). Обострения возникают 4 раза в год и чаще. Кроме названных возбудителей, часто встречаются грамотрицательные микроорганизмы (клебсиелла). Препаратами первого выбора являются фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин), амоксициллин/клавуланат и цефалоспорины (цефуроксим).

Хроническая бронхиальная инфекция (IV группа)

Эти больные постоянно выделяют гнойную мокроту и страдают сопутствующими хроническими заболеваниями, у них можно выявить наличие бронхоэктазов. Этиологический спектр возбудителей расши-

рен по сравнению с III группой за счет увеличения частоты выявления синегнойной палочки. Препараты выбора – *антисинегнойные фторхинолоны* (ципрофлоксацин).

IV. Оксигенотерапия

Для коррекции дыхательной недостаточности.

Показания к оксигенотерапии: снижение pO_2 до 60 мм рт. ст. и гиперкапния выше 50 мм рт. ст., а также SaO_2 меньше 85% при стандартной пробе с 6-минутной ходьбой и менее 88% в покое.

Предпочтение отдается длительной (18 часов в сутки и во время сна) малопоточной (2-5 л/мин.) кислородотерапии на дому. Это значительно удлиняет жизнь и улучшает ее качество у больных с ХОБ. Длительная терапия кислородом считается патогенетическим методом лечения терминальной дыхательной недостаточности. Опыт некоторых стран (Франция, Англия, США) свидетельствует о чрезвычайной эффективности длительной терапии кислородом в домашних условиях. Продолжительность жизни больных при длительной кислородотерапии увеличивается на 15 лет. В России делаются первые попытки наладить длительную терапию кислородом в амбулаторных условиях.

V. Кортикостероиды

В настоящее время нет убедительных доказательств безусловной их эффективности при ХОБ.

Системное использование кортикостероидов не рекомендуется больным с ХОБ из-за побочных эффектов, среди которых особое место принадлежит общей стероидной миопатии (в т. ч. и дыхательной мускулатуры с нарастанием дыхательной недостаточности).

Сегодня кортикостероидная терапия эффективна только в 20-30% случаев. Тем не менее, при неэффективности базисной терапии и нарастании тяжести клинических проявлений болезни рекомендуется назначать ингаляционные кортикостероиды. Эксперты GOLD рекомендуют назначение ингаляционных кортикостероидов только при умеренном и тяжелом течении ХОБ у тех больных, которые отвечают на лечение увеличением $ОФВ_1$ или уменьшением симптомов. Другим показанием к длительной терапии ингаляционными кортикостероидами являются частые обострения ХОБ.

Для определения группы с высокой эффективностью лечения ГКС рекомендуется применять преднизолон внутрь в суточной дозе 40 мг в течение 10-14 дней. Это лечение показано всем больным с обострением ХОБ и величиной $ОФВ_1 < 50\%$ от должной при условии неэффективности бронходилатирующей терапии. В случае положительного эффекта при использовании преднизолона (по данным прироста $ОФВ_1$) больным ХОБЛ назначаются ингаляционные ГКС на постоянный прием.

VI. Реабилитационная терапия

Подбирается индивидуально и включает в себя:

- лечебную гимнастику;
- режим;
- физиотерапию;
- санаторно-курортное лечение.

VII. Противогриппозная и пневмококковая вакцины

Вакцинация против гриппа снижает частоту обострений ХОБ и связанные с этим заболеваемость и смертность. С этой целью используется очищенная инактивированная вакцина, в частности, ваксигрипп, представляющая собой инактивированный очищенный вирус гриппа трех штаммов. Вакцинацию ваксигриппом проводят ежегодно в осенний период – одна доза (0,5 мл) вводится однократно подкожно или внутримышечно. Данные об эффективности пневмококковой вакцины при ХОБЛ недостаточны.

В последние годы с целью стимуляции местного и общего иммунитета у больных, подверженных респираторным заболеваниям, в т. ч. и переносящих частые повторные обострения ХОБ, используют различные вакцины, содержащие те или иные бактериальные субстраты основных возбудителей легочных инфекций, прежде всего это поликомпонентные вакцины. К их числу относятся, в частности, бронховаксон и рибомунил.

Бронховаксон представляет из себя высушенный экстракт из следующих бактерий: *H. influenzae*, *Str. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *K. ozaenae*, *St. aureus*, *M. catarrhalis*, *Str. pyogenes*, *Str. viridans*.

В периоды обострений ХОБ лечение бронховаксоном продолжается в течение одного месяца; кроме того, используют более продолжительный трехмесячный курс лечения: в течение первого месяца больной получает по одной капсуле в день, а затем в последующие два месяца – 10-дневный прием препарата по одной капсуле дважды в день.

Рибомунил (рибосомальные фракции *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, а также протеогликаны клеточной мембраны *K. pneumoniae*) назначают по 3 таблетки утром 4 дня в неделю на протяжении 3 недель; затем 4 дня в месяц еще пять месяцев (возможен и парентеральный путь введения препарата).

ИРС-19 – местная вакцина в форме интраназального аэрозоля. ИРС-19 включает антигены 19 штаммов микроорганизмов – наиболее частых возбудителей инфекций дыхательных путей, в том числе моракселлы, пневмококка и гемофильной палочки. Для профилактики инфекционных обострений при ХОБ ИРС-19 назначают по 2 дозы в сутки в каждый носовой ход на протяжении 2-4 недель.

VIII. При развитии легочной гипертензии и формировании легочного сердца

Оксигенотерапия. Противопоказано назначение β -адреноблокаторов.

IX. Ингибиторы альфа-1 антитрепсина

Лечение дорогостоящее, недоступно во многих странах. Показано молодым пациентам с дефицитом альфа-1 антитрепсина.

Для облегчения выбора лекарственных средств предлагается алгоритм – схема (табл. 1, 2).

Тактика ведения больных

При формировании стратегии и тактики лечения больных ХОБ принципно важно выделять 2 схемы лечения: лечение вне обострения (поддерживающая терапия) и лечение обострения.

В GOLD выделены два специальных раздела, посвященные лечению: один из них – лечение стабильной ХОБ (т. е. вне обострения), другой – лечение обострений ХОБ. Другими словами, проводится более четкое разделение лечебных мероприятий в ремиссии и при обострении ХОБЛ, что выгодно отличает GOLD от федеральной программы по ХОБЛ. Во введении к разделу «лечение вне обострения» подчеркивается чрезвычайно важная позиция экспертов ВОЗ: «В настоящее время не существует лекарства, способного повлиять на главную отличительную черту ХОБЛ: постепенную утрату легочных функций. Лекарства при ХОБЛ лишь облегчают симптоматику и/или уменьшают осложнения». Там же вполне определенно (с очевидностью А) подчеркивается негативное отношение к длительному применению системных глюкокортикостероидов, выделяется важная роль реабилитационных программ и длительной кислородотерапии.

Придавая важнейшее значение бронходилатирующей терапии стабильной ХОБЛ, эксперты ВОЗ не абсолютизируют значение ни одного из 3 видов бронходилататоров: холинолитиков, β_2 -агонистов и метилксантинов, подчеркивая необходимость индивидуализации терапии. При этом в 1 стадии ХОБЛ (легкая степень тяжести) не предусматривается систематического применения бронходилататоров, а рекомендуются лишь короткодействующие β_2 -агонисты по потребности. Систематическое применение бронходилататоров рекомендуется начинать со 2-й стадии заболевания, причем предпочтение отдается длительно действующим препаратам.

Рекомендована ежегодная противогриппозная вакцинация на всех стадиях болезни (очевидность А). Эффективность современных инактивированных вакцин достаточно высока (80-90%). Особого внимания заслуживают субъединичные вакцины, как более безопасные. Отношение к отхаркивающим препаратам вне обострения – сдержанное.

При обострении ХОБЛ, независимо от его причины, изменяется значимость различных патогенетических механизмов в формировании симптомокомплекса болезни. Возрастает значение инфекционных факторов, что нередко определяет потребность в антибактериальных средствах, нарастает дыхательная недостаточность, возможна декомпенсация легочного сердца. Основными

принципами лечения обострения ХОБЛ являются интенсификация бронходилатирующей терапии и назначение антибактериальных средств по показаниям. Интенсификация бронходилатирующей терапии достигается как увеличением доз, так и модификацией способов доставки препаратов: использование спейсеров, небулайзеров, а при тяжелой обструкции и внутривенное введение лекарственных препаратов. Расширяются показания к назначению кортикостероидов, становится предпочтительным их системное назначение (пероральное или внутривенное). При тяжелом и среднетяжелом обострениях нередко требуется использование методов коррекции повышенной вязкости крови – гемодилюция. Проводится лечение декомпенсированного легочного сердца.

В GOLD начинается этот раздел с ключевых положений:

- каждое обострение ХОБЛ требует обязательного медицинского вмешательства;
- причины многих обострений ХОБЛ остаются нераспознанными. Инфекция при этом, вероятно, играет важную роль (В);
- в лечении обострений ХОБЛ эффективны ингаляционные бронхолитики, теофиллины и системные (преимущественно при назначении per os) кортикостероиды (А);
- лечение антибиотиками обострений ХОБЛ бывает успешным при наличии клинических признаков инфекции воздухоносных путей (увеличение количества и изменение цвета мокроты и/или лихорадка) (В);
- неинвазивная вентиляция при обострениях ХОБЛ улучшает газовый состав крови, уменьшает внутрибольничную смертность, потребность в инвазивной механической вентиляции и интубации, снижает продолжительность стационарного лечения (В).

Применение небулайзеров

При лечении обострений ХОБЛ средней и тяжелой степени необходимо применение небулайзерной терапии. Небулайзер дает возможность ингаляционного введения бронхолитических средств в высоких дозах. Показано, что назначение бронхолитиков через небулайзер при обострениях ХОБЛ приводит к улучшению показателей ФВД.

При обострениях ХОБЛ рекомендуется следующая схема бронхолитической небулайзерной терапии:

- β_2 -агонисты назначаются через небулайзер в следующих дозах: фенотерол (Беротек) 0,5-1,5 мг, сальбутамол (Саламол Стеринеб) 2,5-5 мг или тербуталин 5,0-10 мг;
- или ипратропиума бромид 500 мкг через 4-6 часов в течение 24-48 часов, до клинического улучшения состояния пациента;

Таблица 1

Лечение больных ХОБЛ вне обострения

Группы препаратов	Степень тяжести		
	Легкая	Средняя	Тяжелая
Бронходилататоры	М-холинолитики	М-холинолитики, β -агонисты, метилксантины	М-холинолитики, β -агонисты, метилксантины (по показаниям)
Противоинфекционные средства	Не требуются	Вакцинация при инфекционных рецидивах более 2 раз в год	Не требуются
Муколитики, секретолитики	При явлениях мукостаза	То же	То же
Кортикостероиды	Не требуются	По показаниям	То же
Оксигенотерапия	Не требуются	То же	Длительная малопоточная оксигенотерапия

Таблица 2

Лечение обострения ХОБЛ

Группы препаратов	Степень тяжести		
	Легкая	Средняя	Тяжелая
Антибактериальная терапия	По показаниям	Антибиотики	Антибиотики
Бронходилататоры	М-холинолитики β -агонисты	М-холинолитики β -агонисты (небулайзер) метилксантины	М-холинолитики β -агонисты (небулайзер или в/в) Метилксантины (возможно в/в)
Кортикостероиды	По показаниям per os или в/в	То же	Per os или в/в
Гемодилюция Hb выше 150 г/л	Не требуется реополиглокин	При уровне эритроцитаферез, дезагреганты	Эритроцитаферез, дезагреганты
Мукорегуляторы	+	+	+
Оксигенотерапия	Не требуются	При pO_2 ниже 65 мм рт. ст. малопоточная через маску или носовой катетер	Малопоточная через маску или носовой катетер

- комбинация бронхолитиков (β_2 -агонисты 0,5-10 мг + ипратропиума бромид 250-500 мкг) назначается при тяжелых обострениях, особенно когда назначение β_2 -агонистов или ИБ в качестве монотерапии оказалось неэффективным.

При лечении тяжелых больных ХОБЛ с наличием полиорганной патологии, тахикардии, гипоксемии возрастает роль антихолинергических препаратов. У данной категории больных они могут назначаться как в качестве монотерапии, так и в сочетании с β_2 -агонистами. При этом дозы обоих препаратов должны быть титрованы до максимально эффективных с тщательным мониторингом возможного развития побочных эффектов.

Базисная терапия бронхолитиками через небулайзер в домашних условиях проводится при необходимости назначения высоких доз бронхолитиков, при невозможности применения дозированных аэрозолей, при субъективном предпочтении небулайзера.

Рекомендуемые дозировки бронхолитиков для амбулаторной базисной терапии:

- β_2 -агонисты: сальбутамол 2,5 мг, тербуталин 5,0-10 мг, фенотерол 0,5 мг 4 раза в день;
- ипратропиума бромид 250 или 500 мкг 4 раза в день;
- комбинация β_2 -агонистов и ИБ в тех же дозировках 4 раза в день.

Необходимо наблюдение врача за больными, получающими дома бронхолитики через небулайзер.

При лечении больных ХОБЛ старше 65 лет препаратом первого выбора является ИБ.

Возможно назначение мукорегуляторных средств через небулайзер. Для этого применяются специальные растворы амброксола и ацетилцистеина.

Показания для госпитализации больных ХОБЛ:

- неэффективность амбулаторного лечения;
- нарастание гипоксемии;
- возникновение или нарастание гиперкапнии;
- возникновение или декомпенсация легочного сердца, не поддающиеся амбулаторному лечению.

Определение

Бронхиальная астма — это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, обусловленное комплексным взаимодействием клеток воспаления, медиаторов и клеток и тканей бронхов, приводящим к острой бронхоконстрикции, отеку бронхиальной стенки, гиперсекреции и перестройке бронхиального дерева. Воспаление также вызывает гиперреактивность бронхов.

Эпидемиология

Бронхиальная астма относится к числу наиболее распространенных хронических заболеваний человека. Следует отметить чрезвычайно низкую выявляемость бронхиальной астмы в России. Если исходить из опыта развитых стран и данных эпидемиологического исследования, то можно предположить, что в России астмой болеют около 7 млн человек, а учитывается около 1 млн. В официальной статистике Минздрава РФ учитываются в основном тяжелые, инвалидизирующие формы заболевания. Вместе с тем, по данным Национального института здоровья США, бронхиальной астмой болеют около 10 млн американцев, причем более 80% имеют признаки легкой болезни.

Бронхиальная астма может развиваться в любом возрасте, однако чаще она может начаться в ранние сроки жизни. Половина всех случаев заболеваний приходится на возраст до 10 лет, и $\frac{1}{3}$ — на возраст до 40 лет.

Соотношение заболевших мальчиков и девочек составляет 2:1, соотношение заболевших взрослых (в возрасте 30 лет) составляет 1:1. В настоящее время в мире от астмы страдают примерно 100 млн. человек, что наносит ущерб в виде затрат на лечение, потери работоспособности и проблем в семье.

Распространенность бронхиальной астмы растет, причем особенно быстро среди детей, особенно в урбанизированных зонах. Это связано со следующими факторами:

- недостаточная вентиляция жилых помещений (пластиковые окна и т. п.);

- воздействие бытовых аллергенов;
- табачный дым;
- вирусные инфекции;
- аэрополлютанты;
- бытовая химия (химические раздражающие вещества).

Этиология

Факторы риска:

1. Предрасполагающие факторы:
 - склонность к продукции повышенного уровня IgE;
 - наследственность – при бронхиальной астме у 40–80% больных выявляется отягощенная наследственность, тогда как у здоровых – менее 20%;
2. Причинные факторы – это аллергены:
 - домашние (аллергены таракана, домашнего пылевого клеща, аллергены комнатных животных: грызунов, кошек, собак);
 - профессиональные;
 - лекарственные;
 - пищевые.
3. Триггеры – факторы, вызывающие обострение бронхиальной астмы:
 - аллергены;
 - поллютанты;
 - гипервентиляция;
 - гастродуоденальный рефлюкс.

Патогенез

Согласно современным представлениям бронхиальная астма является хроническим (вне зависимости от тяжести) воспалительным заболеванием дыхательных путей, протекающим при участии эозинофилов и других клеток иммунной системы; наиболее характерным патофизиологическим признаком болезни является обратимая обструкция дыхательных путей: острая, наступающая вследствие спазма гладких мышц; подострая, возникающая вследствие отека слизистой оболочки дыхательных путей; или хроническая вследствие образования слизистых пробок, обтурирующих просвет дыхательных путей. Последний вид обструкции обусловлен склерозированием стенки дыхательных путей.

Основной клеткой патогенеза бронхиальной астмы является эозинофил, который активируется тучными клетками:

- антигены активизируют тучную клетку через контакт с IgE, локализованного на поверхности тучной клетки;
- вирусы, бактерии, холодный воздух, физическая нагрузка, химические соединения активизируют тучную клетку непосредственно.

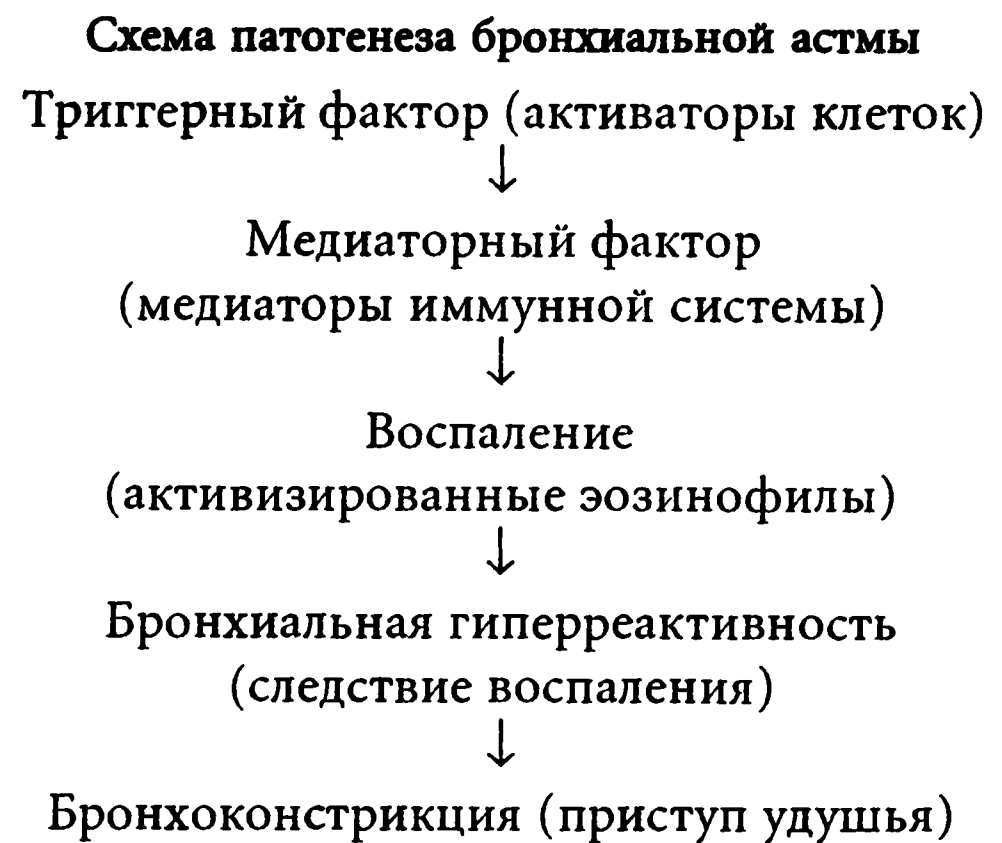
В результате активации тучной клетки происходит выброс БАВ (гистамин, серотонин, брадикинин, гепарин). Далее после контакта с триггером выделяют раннюю и позднюю фазы ответов бронхиального дерева:

1. Ранняя фаза наступает в течение пяти минут после контакта с триггером, обусловлена действием биологически активных веществ тучных клеток, проявляется бронхоконстрикцией.
2. Поздняя фаза наступает спустя 6-10 часов и более после контакта с триггером и обусловлена активацией эозинофилов, нейтрофилов и макрофагов за счет выделения медиаторов воспаления тучными клетками, что, в свою очередь, ведет к развитию интенсивной воспалительной реакции с развитием отека, бронхоспазма и повышению реактивности бронхиального дерева.

Особое значение придают медиатору, который высвобождается активированными эозинофилами, – эозинофильному катионному протеину. Он вызывает гибель эпителия бронхов (деэпителизацию бронхов), что в свою очередь приводит к нарушению выделения эпителием бронхов вещества, расширяющего бронхи. Кроме того, эозинофильный катионный протеин играет ключевую роль в поддержании хронического воспалительного процесса в бронхах у больных с бронхиальной астмой. И, наконец, согласно последним данным, тяжесть бронхиальной астмы параллельна уровню эозинофильного катионного протеина. Это очень важный момент, поскольку до недавнего времени поиски параклинического маркера тяжести клинической картины бронхиальной астмы были безуспешны.

Говоря о поздней фазе у больных с бронхиальной астмой, необходимо подчеркнуть следующее: однократный контакт с аллергеном сохраняет гиперреактивность бронхов и воспаление на протяжении неопределенно длительного времени, при этом приступы удушья после контакта с триггером ситуационные (быстрая ходьба, нервное перенапряжение, резкие запахи и т. п.) на протяжении месяцев. Поэтому изоляция от аллергена дает положительный результат не сразу, а лишь после окончания действия поздней фазы.

Причем β_2 -агонисты контролируют только раннюю фазу, а кортикостероиды контролируют позднюю фазу.



Морфологические изменения в дыхательных путях при бронхиальной астме:

- инфильтрация бронхов клетками воспаления (тучными клетками, эозинофилами, Т-клетками, которые являются ключевыми эффекторными клетками в воспалительном ответе);
- скопление вязкой слизи в просвете бронхиального дерева;
- интерстициальный отек;
- повышается проницаемость мелких сосудов;
- деструкция эпителия бронхиального дерева и утолщение базальной мембраны;
- гипертрофия и гиперплазия гладкой мускулатуры бронхов;
- возрастает число бокаловидных клеток, увеличиваются подслизистые железы.

Классификация

1. Формы:
 - 1.1. Экзогенная (аллергическая, атопическая, неинфекционная – аллергическая, иммунологическая).
 - 1.2. Эндогенная (неаллергическая, неатопическая, инфекционно-аллергическая, неиммунологическая).
2. Тяжесть течения бронхиальной астмы (ступени):
 - 2.1. Ступень I – интермиттирующая астма:
 - симптомы реже 1 раза в неделю;
 - короткие обострения заболевания (от нескольких часов до нескольких дней);
 - ночные симптомы 2 раза в месяц или реже;
 - отсутствие симптомов и нормальная функция легких между обострениями;
 - ОФВ₁ или ПСВ: 80% от нормы, колебания < 20%.
 - 2.2. Ступень II – легкая персистирующая астма:
 - симптомы 1 раз в неделю или чаще, но реже 1 раза в день;
 - обострения заболевания могут нарушать активность и сон;
 - ночные симптомы астмы возникают чаще 2-х раз в месяц;
 - ОФВ₁ или ПСВ: 80% от нормы, колебания 20-30%.

2.3. Степень III – средней тяжести персистирующая астма:

- ежедневные симптомы;
- обострения нарушают активность и сон;
- ночные симптомы астмы возникают более 1 раза в неделю;
- ежедневный прием β_2 -агонистов короткого действия;
- ОФВ₁ или ПСВ: от 60 до 80% от нормы, колебания > 30%.

2.4. Степень IV – тяжелая персистирующая астма:

- постоянные симптомы;
- частые обострения;
- частые ночные симптомы;
- физическая активность ограничена проявлениями бронхиальной астмы;
- ОФВ₁ или ПСВ: 60% от нормы, колебания > 30%.

3. Фазы течения бронхиальной астмы:

3.1. Обострения.

3.2. Нестабильной ремиссии.

3.3. Стабильной ремиссии – не менее 2 лет полностью отсутствуют проявления заболевания.

4. Осложнения:

4.1. Астматический статус.

4.2. Спонтанный пневмоторакс.

4.3. Пневмомедиастинум.

4.4. Беттолепсия (особая форма синкопальных состояний в виде кратковременных обмороков во время пароксизма кашля в результате переходящей гипоксии мозга).

Клиническая картина

Основным клиническим признаком бронхиальной астмы является приступ экспираторной одышки вследствие обратимой генерализованной обструкции внутригрудных отделов дыхательных путей в результате бронхоспазма, отека слизистой оболочки бронхов и гиперсекреции бронхиальной слизи. Принято выделять три периода в развитии приступа:

I период – период предвестников: вазомоторная реакция со стороны носа, конъюнктивит, чиханье, приступообразный кашель, затруднение отхождения мокроты, одышка, а также общее возбуждение и холодный пот. Длится от нескольких минут до нескольких суток, но может отсутствовать.

II период – период удушья: удушье имеет экспираторный характер и сопровождается ощущением сжатия за грудиной, которое не дает больному свободно дышать. Приступ экспираторной одышки и сжатие в груди могут возникнуть внезапно, среди ночи, и достигнуть большой силы.

Вдох делается коротким, сильным и глубоким. Выдох, как правило, медленный, судорожный, втрое, вчетверо длиннее вдоха. Выдох сопровождается громкими, продолжительными, свистящими хрипами, слышными на расстоянии.

Пытаясь облегчить дыхание, больной принимает вынужденное положение: сидя с наклоном туловища вперед и упором на руки, плечи при этом приподняты и сведены, больной как бы висит на руках. Общее состояние во время приступа тяжелое. Лицо бледное, одутловатое, с синюшным оттенком, покрыто холодным потом, выражает чувство страха и беспокойства. Грудная клетка находится в положении максимального вдоха. В дыхании принимают участие все мышцы плечевого пояса, мышцы спины и брюшного пресса. Больной с трудом отвечает на вопросы. Дыхание чаще замедленно от 10 до 14 дыхательных движений в минуту, у некоторых больных, наоборот, ускорено. При перкуссии над легкими звук с тимпаническим оттенком. Нижние границы легких опущены, подвижность нижних легочных краев ограничена. При аускультации над обоими легкими на фоне ослабленного везикулярного дыхания выслушивается множество сухих, свистящих хрипов различного оттенка, как на вдохе, так и, главным образом, на выдохе.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: перкуторно границы относительной сердечной тупости уменьшены в размерах, абсолютная сердечная тупость определяется с трудом. Пульс слабого наполнения, учащен. Тоны сердца приглушены, акцент второго тона над легочной артерией. Систолическое артериальное давление снижается, диастолическое артериальное давление повышается.

На ЭКГ во время приступа повышаются зубцы Р во II и III отведениях, во всех отведениях повышается зубец Т.

В крови отмечается склонность к лейкопении, возникают эозинофилия и лимфоцитоз.

Спирометрия – уменьшается ОФВ₁, так, что соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ (индекс Тиффно) снижается на 75%. Характерно увеличение остаточного объема и функциональной остаточной емкости вследствие чрезмерного растяжения легких.

Газы артериальной крови – повышается альвеоло-артериальная разница парциального давления кислорода и снижается вентилиционно-перфузионное отношение. Чем тяжелее приступ, тем выше альвеоло-артериальная разница парциального давления кислорода. Признаком тяжелого приступа является снижение парциального давления O₂ в артериальной крови менее 60 мм рт. ст.

Во время тяжелого приступа повышается парциальное давление CO₂ в артериальной крови. Повышение парциального давления CO₂ в артериальной крови более чем на 40 мм рт. ст. является показанием для госпитализации в блок интенсивной терапии.

При рентгеноскопическом исследовании определяется повышенная прозрачность легочных полей, низкое стояние и малая подвижность диафрагмы. Ребра расположены горизонтально, межреберные промежутки широкие. Легочный рисунок усилен.

III период – период обратного развития приступа; отходит мокрота, соответствующая характеристике «стекловидная», иногда «перламутровая».

Дифференциальная диагностика

Бронхиальную астму приходится дифференцировать от большого числа псевдоастматических синдромов:

- заболевания гортани и внегрудного отдела трахеи, проявляющиеся стридором;
- трахеобронхиальная дискинезия;
- опухоли и компрессионные стенозы трахеи и бронхов;
- серотониновые кризы при карциноидном синдроме;
- экзогенный аллергический альвеолит;
- сердечная астма;
- психогенная одышка.

Лечение

Необходимо подчеркнуть, что сегодня стала меняться стратегия лечения бронхиальной астмы. Ранее считали, что астма, так же как диабет и другие хронические заболевания, неизлечима, хотя с помощью современных методов можно добиваться хорошего качества жизни. Детские пульмонологи западных стран накопили опыт излечения детей, больных астмой, что было подтверждено морфологическими данными и длительностью наблюдения. Современная трактовка болезни предполагает полное излечение при терапии, адекватной состоянию больного и выраженности воспалительного процесса.

Цель лечения – контроль астмы

I. Обучение больного:

- правильно принимать лекарства;
- знать разницу между ситуационными и профилактическими препаратами;
- избегать триггеров астмы;
- следить за своим состоянием, пользуясь пикфлометрами;
- распознавать признаки ухудшения бронхиальной астмы и принимать меры;
- уметь купировать приступы;
- вовремя обращаться за медицинской помощью.

II. Немедикаментозная профилактика:

- исключить контакт с аллергеном.

III. Специфическая терапия у аллерголога – десенсибилизация аллергенами.

Принципы медикаментозной терапии (ступенчатый подход)

В настоящее время рекомендуется ступенчатый подход к терапии бронхиальной астмы, так как тяжесть течения у разных людей и у одного и того же пациента в разные временные периоды значительно варьирует.

Цель такого подхода – контроль астмы с использованием наименьшего количества препаратов. При этом

количество препаратов и частота их приема увеличиваются, если состояние больного ухудшается (ступень вверх). И, наоборот, если астма хорошо контролируется и состояние больного улучшается, то количество препаратов и частота их приема уменьшаются (ступень вниз). Лечение назначают с учетом тяжести течения астмы у больного. Ступень 1-я соответствует наименьшей тяжести астмы, ступень 4-я – наибольшей.

Ступенчатый подход также предполагает необходимость избегать или контролировать триггеры на каждой ступени. Следует учитывать, правильно ли больной принимает лекарства соответствующей ступени, и нет ли контакта с аллергенами или другими провоцирующими факторами.

Контроль считается неудовлетворительным, если у больного:

- эпизоды кашля, свистящего или затрудненного дыхания возникают более 3 раз в неделю;
- симптомы появляются ночью или в ранние утренние часы;
- увеличивается потребность в использовании бронходилататоров короткого действия;
- увеличивается разброс показателей PEF.

Ступень вниз. Снижение поддерживающей терапии возможно, если астма остается под контролем не менее 3 мес. Это помогает снизить риск побочного действия и повышает восприимчивость больного к планируемому лечению. Уменьшать терапию следует «ступенчато», понижая или отменяя последнюю дозу или дополнительные препараты. Необходимо наблюдать за симптомами, клиническими проявлениями и показателями функции внешнего дыхания.

Ступень 1-я – легкое интермиттирующее течение астмы. Лечение включает продолжительный прием β_2 -агонистов или кромогликата (тайледа) перед физической нагрузкой или контактом с аллергеном. Ингаляционные ГКС могут быть назначены уже на этой ступени.

Ступень 2-я – легкое персистирующее течение. Базисная терапия – ежедневно (!):

- ингаляционные кортикостероиды 200-500 мкг бекламетазона или кромогликат, недокромил, тайлед;
- бронходилататоры короткого действия при необходимости (не чаще 3-4 раз в день, иначе базисная терапия подобрана неправильно).

Ступень 3-я – средняя тяжесть течения бронхиальной астмы. Профилактические контролирующие препараты ежедневно:

- ингаляционные кортикостероиды в дозе 800-2000 мкг бекламетазона;
- бронходилататоры пролонгированного действия: β_2 -агонисты или теофиллины.

Купирование приступов:

- β_2 -агонисты при необходимости не чаще 3-4 раз в день.

Ступень 4-я – тяжелая бронхиальная астма. Профилактически контролируемые препараты ежедневно:

- ингаляционные кортикостероиды 800-2000 мкг;
- бронходилататоры пролонгированного действия: β_2 -агонисты или теофиллины;
- кортикостероиды перорально длительное время.

Купирование приступов:

- β_2 -агонисты короткого действия не чаще 3-4 раз в сутки.

Метод оптимизации противоастматической терапии можно описать в виде блоков следующим образом:

Блок 1. Первый визит пациента к врачу, оценка степени тяжести, определение тактики ведения больного. Если состояние больного требует экстренной помощи, то лучше его госпитализировать. При первом визите точно установить степень тяжести сложно, т. к. для этого необходимы колебания ПСВ в течение недели, выраженность клинических симптомов. Обязательно следует учитывать объем проводимой терапии до первого визита к врачу. Продолжить терапию на период мониторингирования. При необходимости можно рекомендовать дополнительный прием β_2 -агонистов короткого действия.

Назначается вводный недельный период мониторингирования, если у больного предположительно астма легкой или средней степени тяжести, не требующая экстренного назначения терапии в полном объеме. В противном случае необходимо проводить адекватное лечение и мониторировать больного в течение 2 недель. Пациент заполняет дневник клинических симптомов и регистрирует показатели ПСВ в вечерние и утренние часы.

Блок 2. Определение степени тяжести астмы и выбор соответствующего лечения. Проводится на основании классификации степеней тяжести бронхиальной астмы. Предусматривает визит к врачу через неделю после первого визита, если не назначена терапия в полном объеме.

Блок 3. Двухнедельный период мониторингирования на фоне проводимой терапии. Пациент, также как и во время вводного периода, заполняет дневник клинических симптомов и регистрирует показатели ПСВ.

Блок 4. Оценка эффективности терапии. Визит через 2 недели на фоне проводимой терапии.

Ступень вверх. Увеличение объема терапии следует, если контроль астмы не удается достичь. Однако при этом следует учитывать, правильно ли больной принимает лекарства соответствующей ступени и нет ли контакта с аллергенами или другими провоцирующими факторами. Контроль считается неудовлетворительным, если у больного:

- эпизоды кашля, свистящего или затрудненного дыхания возникают более 3 раз в неделю;
- симптомы появляются ночью или в ранние утренние часы;
- увеличивается потребность в использовании бронходилататоров короткого действия;
- увеличивается разброс показателей ПСВ.

Ступень вниз. Снижение поддерживающей терапии возможно, если астма остается под контролем не менее 3 месяцев. Это помогает снизить риск побочного действия и повышает восприимчивость больного к планируемому лечению. Уменьшать терапию следует «ступенчато», понижая или отменяя последнюю дозу или дополнительные препараты. Необходимо наблюдать за симптомами, клиническими проявлениями и показателями функции внешнего дыхания.

Таким образом, хотя бронхиальная астма – заболевание неизлечимое, вполне уместно ожидать, что у большинства больных может и должен быть достигнут контроль за течением заболевания.

Важно также отметить, что подход к диагностике, классификации и лечению астмы с учетом тяжести ее течения позволяет создавать гибкие планы и специальные лечебные программы в зависимости от доступности противоастматических препаратов, системы регионального здравоохранения и особенностей конкретного больного.

Следует еще раз отметить, что одно из центральных мест в лечении астмы в настоящее время занимает образовательная программа больных и диспансерное наблюдение.

Препараты для использования по потребности и купирования обострений:

1. **β_2 -агонисты короткого действия** (сальбутамол, фенотерол, тербуталин) используются для купирования легких и умеренно выраженных симптомов астмы. Вызывают расслабление гладкой мускулатуры бронхов, усиление мукоцилиарного клиренса, снижение сосудистой проницаемости. Предпочтительным способом введения этих препаратов является ингаляционный. Для этого β_2 -агонисты выпускаются в виде дозированных аэрозолей, сухой пудры и растворов. При обострении астмы используются растворы сальбутамола через небулайзер. Сальметерол, формотерол, сальбутамол гемисукцинат относятся к β_2 -агонистам длительного действия. Они эффективны для предупреждения ночных симптомов астмы, при сезонной астме, для профилактики астмы физического усилия. Входят в базисную терапию при тяжелых формах астмы.
2. Антихолинергические препараты (ипратропиум бромид): менее мощные бронходилататоры, чем β_2 -агонисты и, как правило, начинают позже действовать. Следует отметить, что ипратропиум бромид усиливает действие β_2 -агонистов при их совместном применении. Способ введения ингаляционный (дозированный аэрозоль, раствор для небулайзера).
3. Беродуал — комбинированный препарат, содержащий β_2 -агонист и антихолинергический препарат. Способ введения ингаляционный (дозированный аэрозоль, раствор для небулайзера).

4. Системные глюкокортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон, триамсинолон, дексаметазон, бетаметазон). Способ введения парентеральный или пероральный. Предпочтение отдается пероральной терапии.
5. Теофиллины короткого действия – бронходилататоры, которые в целом менее эффективны, чем ингаляционные β_2 -агонисты, не рекомендованы к применению из-за высокой частоты побочных эффектов, связанных с быстрой всасываемостью. Обладают значительными побочными действиями, которых можно избежать, правильно дозируя препарат и проводя мониторинг. Нельзя использовать без определения концентрации теофиллинов в плазме крови, если больной получает препараты с медленным высвобождением теофиллина.

Препараты базисной терапии

Основой лечения бронхиальной астмы являются ингаляционные глюкокортикостероиды.

1. **Ингаляционные кортикостероиды** (беклометазон дипропионат; будесонид; флунизол; флутиказон пропионат) применяются как противовоспалительные средства в течение длительного времени для контроля течения бронхиальной астмы. Дозы определяются степенью тяжести бронхиальной астмы. Лечение высокими дозами аэрозольных ингаляционных кортикостероидов назначают через спейсер, что способствует более эффективному контролю астмы и снижает некоторые побочные эффекты, или используют ингалятор «легкое дыхание». При тяжелом течении бронхиальной астмы более эффективным может быть применение будесонида через небулайзер.
2. **Системные глюкокортикостероиды** (метилпреднизолон, преднизолон, триамсинолон, бетаметазон) при тяжелом течении бронхиальной астмы следует назначать в наименьшей эффективной дозе. При длительном лечении альтернирующая схема назначения и прием в первой половине дня вызывают наименьшее количество побочных эффектов. Следует подчеркнуть, что во всех случаях назначения системных стероидов больному должны быть назначены высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов.
3. **β_2 -агонисты длительного действия** (сальметерол; формотерол; сальбутамол гемисукцинат) широко используются в терапии тяжелой астмы. Препараты применяются как перорально, так и ингаляционно, а также парентерально. Однако в пульмонологической практике наиболее распространенным и эффективным является ингаляционный путь доставки препарата. Преимущество ингаляционных форм обусловлено быстротой развития максимального эффекта, местным (топическим) характером действия, отсутствием выраженного влияния на внутренние органы при использовании в терапев-

тических дозах. Препараты эффективны также для профилактики ночных приступов удушья. Применяют в сочетании с противовоспалительными противоастматическими препаратами. В настоящее время существуют два препарата, относящиеся к группе β_2 -агонистов длительного действия: формотерол фумарат и сальметерол ксинафат. Формотерол является самым активным β_2 -агонистом длительного действия и встречается в двух лекарственных формах: оксис и форадил. Сальметерол представлен такими препаратами, как серевент, сальметер. Препараты улучшают функцию внешнего дыхания, уменьшают потребность в β_2 -агонистах короткого действия, эффективны в предотвращении бронхоспазма, спровоцированного аллергенами, физической нагрузкой. Сальметерол и сальбутамол гемисукцинат используются только в качестве базисной терапии.

Эти препараты не используются для купирования острых симптомов или обострений. Формотерола фумарат – препарат, для которого характерно уникальное сочетание фармакологических свойств:

- высокая эффективность в сочетании с высокой β_2 -селективностью, что обеспечивает уникальный профиль безопасности препарата;
- быстрое начало действия (в течение 1-3 мин);
- продолжительность эффекта в течение 12 ч;
- отсутствие антагонистического действия по отношению к короткодействующим β_2 -агонистам и существенного влияния на их эффекты, что имеет огромное клиническое значение в ситуациях, предусматривающих сочетанный прием длительно и короткодействующих адреномиметиков;
- отсутствие кумуляции в терапевтических дозах.

Высокие показатели безопасности допускают применение формотерола по потребности, а быстрое начало действия позволяет использовать его в качестве препарата, облегчающего симптомы (rescue medication). Таким образом, формотерол может быть единственным бронходилататором, необходимым больному в любой ситуации. *Особенно следует подчеркнуть потенцирование β_2 -агонистами длительного действия, и в частности формотеролом и сальметеролом, эффектов глюкокортикостероидов. При недостаточном контроле симптомов бронхиальной астмы терапевтически более выгодным является назначение комбинации невысоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов и пролонгированных β_2 -агонистов, чем удвоение дозы стероидов.*

Наличие одного из показателей тяжести течения позволяет отнести больного в одну из категорий.

При определении степени тяжести течения необходимо учитывать объем терапии для контроля над симптомами астмы.

4. **Теофиллины пролонгированного действия.** Способ применения пероральный: благодаря пролонгированному действию уменьшают частоту ночных приступов, замедляют раннюю и позднюю фазу ас-

тматического ответа на воздействие аллергена. Применение теофиллинов может вызвать выраженные побочные эффекты: головную боль, тремор, тошноту, рвоту, тахикардию, нарушения ритма сердца, боли в животе, жидкий стул. Необходимо мониторировать содержание теофиллинов в плазме.

5. **Антагонисты лейкотриеновых рецепторов** (зафирлукаст, монтелукаст) – новая группа противовоспалительных противоастматических препаратов. Способ применения таблетированный. Препараты улучшают функцию внешнего дыхания, уменьшают потребность в β_2 -агонистах короткого действия, эффективны в предотвращении бронхоспазма, спровоцированного аллергенами, физической нагрузкой. В терапии тяжелой бронхиальной астмы особенно показаны при тех формах бронхиальной астмы, тяжесть которых связана с повышенным метаболизмом лейкотриенов (аспириновая, синдром постнагрузочного бронхоспазма, реакции на холодный воздух и воздействие аллергена).
6. **М-холинолитики** – антихолинергические препараты (ипратропиум бромид) – не являются препаратами первой линии в терапии бронхиальной астмы, так как по эффективности уступают симпатомиметикам. Однако в ряде случаев их использование в комбинации с β_2 -агонистами может быть эффективно у пациентов с рефрактерностью к β_2 -агонистам.
7. **Комбинированные препараты.** В настоящее время большое значение придается комбинированным препаратам (сочетания β_2 -агонистов пролонгированного действия и ингаляционных глюкокортикоидов). Существуют две лекарственные формы: серетид (сочетание сальметерола и флутиказона пропионата) и симбикорт (сочетание формотерола и будесонида). Следует отметить, что эти препараты потенцируют действие друг друга и в совокупности оказывают выраженное противовоспалительное действие.

Кромогликат натрия и недокромил: нестероидные противовоспалительные препараты для длительного контроля бронхиальной астмы. Эффективны в предотвращении бронхоспазма, спровоцированного аллергенами, физической нагрузкой и холодным воздухом.

Обострение бронхиальной астмы

Обострение бронхиальной астмы – это эпизоды прогрессивного нарастания одышки, кашля, появление свистящих хрипов и чувство нехватки воздуха и сдавления грудной клетки или различные сочетания этих симптомов. Отмечается снижение ПСВ и ОФВ₁, причем эти показатели более объективно отражают тяжесть обострения, чем выраженность клинических проявлений. Обострение бронхиальной астмы следует начинать лечить как можно раньше.

Обострения обычно происходят вследствие недостатка длительного лечения или контакта с фактором риска астмы. Варианты тяжести обострения могут быть от легкой до угрожающей жизни больного. Ухудшение обычно прогрессирует в течение нескольких часов или дней, но иногда может произойти за несколько минут. Тяжелые обострения и случаи смерти обычно связаны с недооценкой тяжести состояния, неправильными действиями в начале обострения и неправильным лечением обострения.

Наиважнейшими элементами лечения обострения являются:

- осведомленность больного о ранних признаках обострения бронхиальной астмы и самостоятельное начало терапии пациентом;
- ингаляционные β_2 -агонисты для быстрого уменьшения бронхиальной обструкции;
- системные кортикостероиды для лечения среднетяжелых и тяжелых обострений или для лечения пациентов при неэффективности ингаляционных β_2 -агонистов;
- оксигенотерапия для уменьшения гипоксемии;
- мониторинг эффективности терапии с помощью спирометрии и пикфлоуметрии.

Оценка тяжести обострения определяется следующими параметрами. Клиническая картина:

- кашель, затрудненность дыхания, тяжесть в грудной клетке, свистящее дыхание, вынужденное положение;
- спирометрия с определением ОФВ₁ или пикфлоуметрия с определением ПСВ;
- физическая активность;
- разговор;
- сфера сознания;
- частота дыхания;
- свистящее дыхание;
- отхождение мокроты;
- пульс;
- газовый состав крови (раО₂ и раСО₂).

Признаки, говорящие об угрозе жизни больного:

- тахипноэ (ЧДД больше 25 в минуту), участие мышц грудной клетки и живота в дыхании;
- прогрессирующее исчезновение дыхательных шумов (синдром «немного легкого»);
- тахикардия (ЧСС больше 110 в минуту), аритмия, парадоксальный пульс, гипотензия;
- возбуждение судороги и потеря сознания.

Начальная оценка тяжести обострения:

- сбор анамнеза;
- осмотр: аускультация, участие дополнительной мускулатуры, пульс;
- оценка дыхания: частота дыхания, ОФВ₁ или ПСВ;
- желателен раО₂ и раСО₂, сатурация;
- другие методы при необходимости (рентгенография легких, ЭКГ и др.).

Начальный этап лечения:

- ингаляционные β_2 -агонисты, короткого действия – обычно через спейсер, по одной дозе каждые 20 мин в течение часа, или через небулайзер – фенотерол 1-2 мг, сальбутамол 10 мг;
- оксигенотерапия, если сатурация меньше 90%;
- системные кортикостероиды, если нет немедленного ответа на лечение или больной недавно принимал стероиды (до 6 месяцев), или тяжелый приступ удушья.

Легкий приступ удушья

1. Оценка симптомов:
 - физическая активность сохранена;
 - разговаривает предложениями;
 - больной возбужден;
 - тахипноэ;
 - свистящее дыхание в конце выдоха;
 - умеренная тахикардия;
 - ПСВ около 80%;
 - газовый состав крови в пределах нормы.
2. Начальный этап лечения:
 - β_2 -агонисты 3-4 раза в течение часа.

А. Хороший ответ на начальную терапию:

 - ПСВ более 80%;
 - ответ на β_2 -агонисты сохраняется в течение 4 часов.

Рекомендовано:

 - продолжить прием β_2 -агонистов каждые 4 часа в течение 24-48 часов;
 - необходима консультация с врачом для определения дальнейшей тактики лечения.

Б. Неполный ответ в течение 1-2 часов:

 - ПСВ 60-80%.

Рекомендовано:

 - добавить перорально кортикостероиды;
 - продолжить прием β_2 -агонистов каждые 4 часа в течение 24-48 часов;
 - консультация с врачом незамедлительно в течение дня для получения дальнейших инструкций.

В. Плохой ответ в течение 1 часа:

 - ПСВ меньше 60%.

Рекомендовано:

 - добавить перорально кортикостероиды;
 - немедленно вызвать скорую помощь;
 - госпитализация в клинику для оказания неотложной помощи.

Среднетяжелый приступ удушья

Мониторинг состояния каждые 15-30 мин.

1. Оценка симптомов:
 - физическая активность ограничена;
 - разговаривает отдельными фразами;
 - больной возбужден, иногда агрессивен;
 - выраженная экспираторная одышка;
 - свистящее дыхание громкое;
 - выраженная тахикардия;
 - ПСВ в пределах 60-80%;

- газовый состав крови раО_2 более 60 мм рт. ст., раСО_2 менее 45 мм рт. ст.

2. Начальный этап лечения:

- β_2 -агонисты 3-4 раза в течение часа или фенотерол 1 мг, сальбутамол 5 мг через небулайзер;
- кортикостероиды перорально;
- продолжить наблюдение в течение 1-3 часов, ожидая улучшения.

А. Хороший ответ на начальную терапию:

- ПСВ более 70%;
- нет расстройств дыхания;
- ответ на β_2 -агонисты сохраняется в течение 4 часов.

Рекомендовано:

- оставить больного дома;
- продолжить прием β_2 -агонистов каждые 4 часа в течение 24-48 часов;
- продолжить прием пероральных стероидов;
- необходима консультация с врачом для определения дальнейшей тактики лечения и проведения с больным образовательного курса;
- показано динамическое наблюдение за больным.

Б. Неполный ответ в течение 1-2 часов:

- ПСВ 50-70%;
- сохраняются симптомы астмы.

Рекомендовано:

- добавить перорально кортикостероиды;
- продолжить прием β_2 -агонистов;
- немедленная госпитализация в клинику.

В. Плохой ответ в течение 1 часа:

- состояние больного расценивается как угрожающее;
- выраженные клинические симптомы астмы – ОФВ₁ или ПСВ 50-30% от должного или наилучшего для больного;
- раО_2 меньше 60 мм рт. ст., раСО_2 больше 45 мм рт. ст.

Рекомендовано:

- срочная госпитализация в клинику;
- ингаляционные β_2 -агонисты 5 мг через небулайзер с кислородом;
- добавить ингаляционные холинолитики (ипратропиум 0,5-1 мл либо их фиксированную комбинацию – фенотерол + ипратропиум 2-4 мл через небулайзер);
- кортикостероиды 30-60 мг в пересчете на преднизолон в течение суток или преднизолон (гидрокортизон, метилпреднизолон) 200 мг в/в каждые 6 часов;
- оксигенотерапия;
- решить вопрос о назначении теofilлинов короткого действия (если больной не получает пролонгированные теofilлины), при угрожающем состоянии проведение ИВЛ.

Тяжелый приступ удушья

Мониторинг состояния каждые 15-30 минут.

1. Оценка симптомов:

- физическая активность резко ограничена, положение ортопноэ;
- произносит отдельные слова;
- выраженное возбуждение, испуг, «дыхательная паника»;
- резко выраженная экспираторная одышка;
- громкое свистящее дыхание;
- выраженная тахикардия, часто парадоксальный пульс;
- ПСВ менее 60 %;
- газовый состав крови $раО_2$ менее 60 мм рт. ст., $раСО_2$ более 40 мм рт.ст.

2. Начальный этап лечения:

- β_2 -агонисты ежечасно или постоянно через небулайзер;
- кортикостероиды перорально или в/в;
- немедленная госпитализация.

А. Хороший ответ на начальную терапию:

- ОФВ₁ или ПСВ более 70%;
- нет расстройств дыхания;
- ответ на β_2 -агонисты сохраняется в течение 4 часов.

Рекомендовано:

- продолжить прием β_2 -агонистов каждые 4 часа в течение 24-48 часов;
- продолжить прием пероральных стероидов;
- необходима консультация с врачом для определения дальнейшей тактики лечения и проведения с больным образовательного курса;
- показано динамическое наблюдение за больным.

Б. Неполный ответ в течение 1-2 часов:

- ОФВ₁ или ПСВ 50-70%;
- сохраняются симптомы астмы.

Рекомендовано:

- добавить перорально кортикостероиды (2 табл. преднизолона каждые 2 часа) из расчета 30-60 мг в сутки в пересчете на преднизолон;
- продолжить прием β_2 -агонистов.

В. Плохой ответ в течение 1 часа:

- состояние больного расценивается как угрожающее;
- выраженные клинические симптомы астмы – ОФВ₁ или ПСВ 50-30% от должного или наилучшего для больного;
- $раО_2$ меньше 60 мм рт. ст., $раСО_2$ больше 45 мм рт. ст.

Рекомендовано:

- срочная госпитализация в отделение интенсивной терапии;
- ингаляционные β_2 -агонисты до 5 мг через небулайзер с кислородом;
- добавить ингаляционные холинолитики (ипратропий 0,5-1 мл через небулайзер);

- кортикостероиды 30-60 мг в пересчете на преднизолон в течение суток или преднизолон (гидрокортизон, метилпреднизолон) 200 мг в/в каждые 6 часов;
- оксигенотерапия;
- решить вопрос о назначении теофиллинов короткого действия (если больной не получает пролонгированные теофиллины);
- при угрожающем состоянии проведение ИВЛ.

Угроза остановки дыхания

Оценка симптомов:

- физическая активность отсутствует;
- больной не разговаривает;
- сознание спутанное, больной вялый, заторможенный;
- парадоксальные торакоабдоминальные движения;
- аускультативно немое легкое;
- брадикардия;
- гипоксемия, гиперкапния.

Необходимо срочно госпитализировать больного в отделение интенсивной терапии для проведения интубации и ИВЛ.

Необходимо помнить, что любые седативные препараты не разрешены при обострении бронхиальной астмы.

Пациент остается в стационаре до прекращения ночных симптомов и до тех пор, пока ПСВ не достигнет уровня более 75% от должного или наилучшего для больного. Стероиды в дозе 30 мг или выше (в пересчете на преднизолон) перорально продолжают назначать в течение 3 суток после стабилизации состояния и показателей ФВД. Лечение пероральными стероидами обычно продолжается 7-14 дней. Перед выпиской из стационара больному следует обязательно назначить ингаляционную стероидную терапию на несколько месяцев. Доза ингаляционных стероидов должна быть выше, чем предшествующая обострению («ступень вверх»). Показано наблюдение за больным амбулаторно. Необходимо провести образовательный курс.

Для успешной терапии обострений бронхиальной астмы важно обеспечить врача «скорой помощи» и стационара спирометрами или пикфлоуметрами для определения ОФВ₁ или ПСВ.

Бригадам «скорой помощи», приемным отделениям клиник, пульмонологическим или аллергологическим стационарам необходимо иметь небулайзеры для ингаляций β_2 -агонистов и холинолитиков.

Теофиллины короткого действия (эуфиллин) не вводятся парентерально, если больной получает пролонгированные теофиллины.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СРЕДСТВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ СИНДРОМЕ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ (СБО)

СБО встречается при многих заболеваниях (хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), аллергии, эндокринные нарушения, интоксикации с преимущественным поражением легких, опухоли и т. д. Вместе с тем наиболее частой причиной СБО является бронхиальная астма (БА).

По современным представлениям, БА – воспалительное заболевание бронхов, протекающее с обструкцией дыхательных путей (возможно, связанное с генетической патологией Th2-лимфоцитов – Т-хелперов), с активацией тучных клеток, эозинофилов, Т-лимфоцитов и высвобождением медиаторов: гистамина, лейкотриенов, брадикинина, эндотелина, ФАТ (фактора активации тромбоцитов – вещества липидной природы) и др. («хронический рецидивирующий эозинофильный бронхит»).

При этом гиперчувствительность воздухоносных путей к аллергенам обычно коррелирует с воспалительными изменениями. Поэтому названия «атопическая» (атопия – способность вырабатывать иммуноглобулины класса Е на воздействие различных аллергенов), «инфекционно-аллергическая» в применении к БА свое значение в целом утратили.

Вместе с тем, по-прежнему говорят об «аспириновой» БА, когда приступ возникает на введение НПВС (реже – парацетамола) в связи с блокадой выработки релаксирующих простагландинов, и о БА «физического усилия», когда приступ возникает после физической нагрузки.

В последнем случае значительную роль придают повышенной выработке лейкотриенов, поэтому препараты нового класса – блокаторы лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст, зафирлукаст, пранлукаст) могут дать дополнительный позитивный эффект.

В основе нарушения проходимости бронхов для воздуха лежат несколько патофизиологических механизмов:

1. Собственно спазм бронхиальной мускулатуры.

Бронхоконстрикция связана с активностью парасимпатической нервной системы, представленной блуждающим нервом, на окончаниях которого выделяется ацетилхолин. Последний активирует гуанилатциклазу (компонент М-холинорецептора) с накоплением

ем цГМФ, который способствует высвобождению ионов кальция – универсального стимулятора мышечных сокращений. Тонус блуждающего нерва тесно связан с реакцией бронхов на холод и раздражающие воздействия. В составе чувствительных веточек вагуса имеется «волокно С», с импульсацией по которому часть исследователей связывает бронхоспастическую реакцию.

Противоположное действие оказывает симпатическая нервная система: стимуляция адреналином аденилатциклазы – компонента β_2 -адренорецептора с накоплением цАМФ, способствующего закрытию кальциевых каналов, депонированию кальция и снижению его кооперации с кальмодулином, ведет к снижению активации протеинкиназ и релаксирующему эффекту.

При этом ведущее значение имеет именно адреналин, действующий гуморально, поскольку непосредственно к гладким мышцам бронхов симпатические веточки не подходят (они снабжают железы бронхов, вызывая снижение секреции, что также позитивно влияет на бронхиальную проходимость).

Правда, в бронхах имеются и β_1 -рецепторы, влияя на которые, норадреналин, напротив, активирует протеинкиназы, но их значительно меньше, чем β_2 (около 10%; в сердце – наоборот). В бронхах представлены и α_1 -рецепторы, стимуляция которых, помимо сосудосуживающего эффекта, способна вызвать бронхоспазм – их возбуждение угнетает аденилатциклазу.

В развитии бронхоспазма играют роль и другие нейропептиды (субстанция Р, нейрокинины А и В, вазоактивный интестинальный пептид – действует в содружестве с ацетилхолином), но точные данные о роли этих влияний и возможности их коррекции пока отсутствуют.

Тонус бронхов зависит и от выделения некоторых простагландинов (в первую очередь – PGE_2), обладающих бронходилатирующим эффектом.

2. Отек слизистой бронхов.

Возникает легко в связи с наличием там большого количества тучных клеток, при дегрануляции выделяющих гистамин, который вызывает расширение сосудов, повышение их проницаемости. В обычных условиях при повышении уровня гистамина дальнейшее вы-

деление его блокируется (через H_2 -рецепторы тучных клеток). Имеются данные, что у больных БА эта обратная связь нарушается.

В последние годы большое значение придают также выделению медиаторов, в том числе провоспалительным интерлейкинам из других клеток (эозинофилов, нейтрофилов, лимфоцитов). Инфильтрация этими клетками стенок бронхов играет важную роль в возникновении бронхоспазма. Кроме того, эозинофилы выделяют особые катионные белки, ведущие к повреждению и десквамации эндотелия бронхов. У пожилых больных наблюдают васкулиты с эозинофилией (синдром Черджа-Строса), ведущие к отеку стенки бронха.

3. *Повышенная продукция вязкого секрета с недостаточностью его отхождения* (снижение мукоцилиарного клиренса).

Активация парасимпатической системы вызывает усиление секреции бронхиальных желез (при отравлении парасимпатомиметиками это ведет к бронхорее). Важную роль играет повреждение и слущивание клеток цилиарного эпителия (с нарушением их функции).

4. *Экспираторный коллапс мелких бронхов со снижением их эластичности.*

Возникающая организация экссудата и отложение интерстициального коллагена в сочетании с гиперплазией гладких мышц могут быть необратимым компонентом бронхообструкции.

В случае ХОБЛ (воспалительный процесс, связанный с воздействием многолетнего курения) играет роль развивающаяся эмфизема и перибронхиальный фиброз. Провоцирующими факторами бронхоспазма могут быть охлаждение, запыленность, различные аллергены, играет роль дефицит α -антитрипсина.

Профилактика СБО включает элиминацию провоцирующих факторов, в частности, клещей домашней пыли, шерсти животных и т. п., деаллергизацию больного. Необходимо исключить курение (в том числе – пассивное).

Важно исключить или ограничить лекарства, способствующие возникновению СБО: β -адреноблокаторы (особенно неселективные), в том числе используемые в офтальмологии при глаукоме, парасимпатомиметики (пилокарпин, прозерин, резерпин, морфин, амиодарон), НПВС, местные анестетики, мощные диуретики в высоких дозах, препараты белковой природы, в частности, ферменты в качестве муколитиков, H_2 -гистаминоблокаторы.

Важным является правильный выбор антибактериальных средств. По степени риска провоцирования бронхоспазма на первом месте стоят пенициллины (причем риск для новых препаратов не намного ниже, чем для старых), затем цефалоспорины и сульфаниламиды, тетрациклины, затем макролиды (для рокситромицина описано даже снижение реактивности бронхов), фторхинолоны.

Разумеется, выбор препарата при бактериальных осложнениях, в первую очередь, зависит от характера инфекционного процесса и чувствительности микрофлоры к антибиотикам.

Собственно средства для борьбы с СБО можно разделить на препараты исключительно профилактического действия (используются для предупреждения приступов БА) и препараты, способные снять бронхоспазм.

В оценке эффективности любого из препаратов существенную роль играют спирографические показатели: объем форсированного выдоха за первую секунду – $ОФВ_1$, а также пиковая объемная скорость – последнюю легко измерить (в том числе и самому больному) с помощью достаточно простого прибора – пикфлоуметра.

Пикфлоуметрия позволяет мониторировать прием лекарств при БА.

Препараты профилактического действия

За рубежом их еще называют «контролирующими» препаратами (controllers).

В первую очередь используют стабилизаторы мембран тучных клеток: кромолин-натрий (интал) и недокромил-натрий (тайлед) – последний в эксперименте в 6-10 раз более эффективен, дольше действует, а главное – эффект проявляется значительно быстрее (обычно на первой неделе).

В пульмонологической литературе их нередко называют нестероидными противовоспалительными средствами, что может вносить путаницу, поскольку «традиционные» НПВС (типа аспирина), напротив, способствуют бронхоспазму.

Препараты препятствуют IgE-зависимой дегрануляции тучных клеток, нарушая вход в них ионов кальция (и его внутриклеточный транспорт). При этом снижается интенсивность кальций-зависимой активации фосфолипазы А, ведущей к образованию лизофосфолипидов, обладающих детергентными свойствами и разрушающих фосфолипидный бислой клеточной мембраны. Соответственно блокируется выход внутриклеточного содержимого тучных клеток, в первую очередь – гистамина, а также ацетилхолина, брадикинина, лейкотриенов. Подавляются и медиаторы других воспалительных клеток (эозинофилов, нейтрофилов) – все это и сообщает препаратам противовоспалительный эффект.

Способны блокировать фосфодиэстеразу (подобно ксантинам), тем самым повышают эффективность β -адреномиметиков; их применение позволяет снизить дозы ГКС. Есть данные о способности блокировать упомянутое бронхоспазмизирующее «волокно С» блуждающего нерва.

Эффект от препаратов достигается примерно в 60% случаев, полностью проявляется через 4-8 недель приема (у недокромилла – быстрее). Толерантность к препаратам в процессе лечения обычно отсутствует. Вводят ингаляционно (при астме пищевого генеза интал

можно вводить внутрь, при сопутствующих ринитах, конъюнктивитах – использовать в виде инстилляций).

Нередким вариантом введения кромолин-натрия является 4-недельный цикл: первая неделя – 4 ингаляции в день, каждая следующая – на одну меньше; препарат эффективнее при приеме в фиксированное время суток.

Для предварительного «раскрытия» воздухоносных путей больным могут назначаться β -адреномиметики. Имеются комплексные препараты: дитэк, содержащий интал и беротек, интал-плюс (интал и сальбутамол). В этих сочетаниях β -адреномиметики находятся в сниженных дозах (в дитэке, в частности, всего 50 мкг фенотерола), но общий противовоспалительный эффект даже повышается, а переносимость – улучшается.

Для эффекта важна правильная техника ингаляции, вид ингалятора (более эффективны – порошковые), у детей – применение спейсеров.

Препараты в целом малотоксичны (тайлед – менее токсичен, чем интал). Побочные эффекты зависят в основном от раздражающего действия ингалируемого порошка на верхние дыхательные пути (особенно при низком качестве, отсыревании в капсуле). Изредка встречаются анафилактические реакции, иногда – миозит, васкулит, эзофагит, нарушение функции почек.

Для введения внутрь имеется препарат кетотифен (задитен) – антагонист лейкотриенов, снижает их действие на дыхательные пути. У некоторых больных кетотифен активнее интала, у других – наоборот. Вводят по 1 мг 2 раза в день, детям – 0,02 мг/кг. У беременных препарат нежелателен, описаны случаи замедленного умственного развития ребенка. Повышает аппетит. В основные алгоритмы лечения БА не входит. Все эти препараты используют при нетяжелой астме для профилактики ее обострений.

«Традиционные» антигистаминные препараты (димедрол, тавегил, супрастин и др.) могут предотвратить приступ БА, особенно у больных с выраженным аллергическим компонентом. Вместе с тем, они обладают холинолитическими свойствами (расслабляют бронхи, но сгущают секрет), оказывают седативное действие (часто ненужное), могут угнетать дыхательный центр. Кроме того, при длительном применении антигистаминные препараты начинают проявлять свойства гистаминолибераторов. В общепринятые схемы лечения БА и ХОБЛ эти препараты не входят. Сейчас исследуются противоастматические свойства препарата 2 поколения лоратадина (klaritin). Следует отметить, что, в свою очередь, ингаляционные ГКС (см. ниже) с успехом применяют при аллергических ринитах – традиционным «полем деятельности» антигистаминных средств.

Большим достижением в профилактике приступов БА является внедрение ингаляционных ГКС (ИГКС).

Главное преимущество – мощное местное противовоспалительное действие без выраженных системных эффектов. Как любые ГКС, действуют на ранних стади-

ях воспаления, нарушая выработку арахидоновой кислоты, интерлейкинов, кооперацию Т- и В-лимфоцитов.

Препараты стабилизируют мембраны тучных клеток, тормозят IgE-зависимый выход медиаторов из лейкоцитов, оказывают мощный противовоспалительный, противоотечный эффект (стимулируют нейтральные эндопептидазы, разрушающие факторы воспаления), улучшают мукоцилиарный клиренс, восстанавливают чувствительность В-адренорецепторов к катехоламинам. Снижают гиперактивность бронхов, подавляют эозинофилию.

Могут применяться на достаточно ранних стадиях болезни (при отсутствии, например, эффекта от кромолин-натрия), разрывая «порочный круг». Их можно использовать для купирования синдрома отмены системных ГКС.

Первым препаратом явился беклометазон дипропионат (бекотид, бекломет, альдецин и др.). В организме превращается в активный метаболит (монопропионат).

Обычная доза беклометазона – 400-800 мкг в сутки в 4, реже – в 2 приема (1 вдох – 50 мкг). Считают, что по эффективности это соответствует примерно 15 мг преднизолона. У детей – 100-600 мкг. При нетяжелом течении БА возможно либо длительное введение сравнительно низких доз (может вызвать ремиссию на 5 и более лет), либо кратковременное – высоких. Длительное введение высоких доз проводят при более тяжелом течении. В этом случае можно применять препарат беклофорт с повышенной дозой (200 мкг в 1 вдохе) беклометазона.

Побочные эффекты возникают редко (обычно если суточная доза превышает 1200 мкг) и в основном носят местный характер: ротоглоточный кандидоз (в этом случае назначают сублингвально нистатин 4 раза в день, возможно полоскание препаратами типа хлоргексидина), дисфония, видимо, за счет стероидной миопатии гортани (снизить дозу, уменьшить речевую нагрузку), кашель и раздражение слизистой дыхательных путей.

Из системных осложнений (появляются при дозах порядка 2000 мкг) отмечены лейкопения, снижение функции надпочечников. Могут возникнуть ветряная оспа, опоясывающий лишай (видимо, в связи со снижением иммунитета). В этом случае введение беклометазона прекращают, назначают ацикловир. При резкой отмене рецидив возникает через 10 дней в 50% случаев, через 2 месяца – в 100%.

Считается, что до 90% препарата оседает в ротоглотке и проглатывается. Применение спейсеров (резервуарные камеры, где препарат после поступления из ингалятора находится в виде мелкодисперсной суспензии – крупные частицы оседают на стенках) снижает риск как местных, так и системных побочных эффектов ИГКС.

У беклометазона имеется ряд более новых аналогов.

Будесонид (пульмикорт, бенакорт) – примерно в 2-3 раза активнее беклометазона (за счет лучшего свя-

Табл. 1

Дозы ИГКС

Препарат	Дозы ИГКС (мкг/сутки)					
	Низкая		Средняя		Высокая	
	Взрослые	Дети	Взрослые	Дети	Взрослые	Дети
БКМ*	200-500	100-400	500-1000	400-800	>1000	>700
Будесонид	200-400	100-200	400-800	200-400	>800	>400
Флунисолид	500-1000	500-750	1000-2000	1000-1250	>2000	>1250
ФП	100-250	100-200	250-500	200-500	>500	>500
ТА	400-1000	400-800	1000-2000	800-1200	>2000	>1200

Примечание. БКМ – беклометазон, Флунис. – флунисолид, Ф – флутиказона пропионат, ТА – триамсинолона ацетонид. Первоначально назначают средние дозы, которые затем можно уменьшить или повысить.

звания с рецепторами к ГКС), это препарат пролонгированного действия. Меньше риск системных эффектов – примерно в 1,5 раза, т. к. часть препарата, попавшая в желудок при проглатывании слюны (обычно – около 30%), инактивируется печенью быстрее, чем в случае беклометазона. 1 вдох содержит 50, 100 или 200 мкг препарата. Будесонид – наиболее липофильный ИГКС, что повышает его задержку в слизистой бронхов.

При введении с помощью небулайзера препарат может улучшить ситуацию при остром ларинготрахеобронхите у детей (ложный круп), также сопровождающемся симптомами удушья.

Триамсинолона ацетонид (азмакорт) – несколько слабее, вводят по 800-2000 мкг в день, у детей до 12 лет – до 600 мкг. 1 вдох – 100 мкг препарата.

Флунизолид (ингакорт) – также несколько слабее беклометазона, но дольше действует (вводят 2 раза в день); суточная доза – от 500 до 2000 мкг. Основным преимуществом считается меньшая системная активность, в 2 раза меньше поступает в общий кровоток, в печени быстро превращается в неактивный метаболит; реже встречается кандидоз. Может вводиться с использованием спейсера.

Минимальное системное всасывание («нулевая» биодоступность) отмечают для флутиказона пропионата (фликсотид). Мощный препарат – афинность к ГКС-рецепторам выше, чем даже у будесонида. Сходный с беклометазоном эффект наблюдается при половинной дозе, но в связи с относительной безопасностью можно назначать до 2000 мкг в день, может быть эффективен при более тяжелом течении БА. При использовании в виде порошка (ротадиски) системный эффект еще ниже.

Обычно используемые дозы ИГКС приведены в табл. 1. Первоначально назначают средние дозы, которые затем можно уменьшить или повысить, однако современная тенденция – начальное лечение высокими (эффективными) дозами ИГКС с последующим снижением до поддерживающих.

Появился препарат серетид – комбинация флутиказона с β_2 -агонистом сальметеролом (см. далее). По некоторым данным, он лучше переносится и несколько эффективнее действует, чем каждый компонент в отдельности.

ИГКС приступ астмы не снимают, неэффективны при астматическом статусе. В случае отсутствия эффекта больного начинают лечить системными ГКС по общим правилам.

Таблица 2

Селективность ИГКС

Препарат	Активность местная	Активность системная	Соотношение
Будесонид	1	1	1
БДП	0,4	3,5	0,1
Флунисолид	0,7	12,8	0,05
ТА	0,3	5,8	0,05

Системная биодоступность ИГКС – сумма ингаляционной и пероральной биодоступности. У флунисолида она – 60%, несколько выше, чем у других ИГКС.

В исследованиях последних лет показано, что сочетание ИГКС с β -миметиками длительного действия (сальметерол, формотерол – см. далее) более эффективно, чем повышение дозы гормонов; комбинация рекомендуется при среднетяжелой и тяжелой БА.

Кроме того, как альтернатива ИГКС предложены блокаторы лейкотриеновых рецепторов (см. выше). Они позволяют снизить дозу ГКС, у ряда больных вообще их заменить. Главное преимущество – пероральный прием (у монтелукаста – 1 раз в сутки на ночь, он может использоваться у детей, начиная с 6 лет) и исключительно низкая токсичность. Вместе с тем по мощности эти препараты в целом несколько уступают ИГКС. Блокатор синтеза лейкотриенов цилеутон способен также улучшать обоняние.

Препараты для профилактики и купирования приступов БА

За рубежом их называют препаратами, облегчающими состояние (relievers). Отличаются друг от друга по механизму действия, мощности и длительности эффекта.

Хронологически первыми в этой группе препаратов начали применять М-холинолитики. Блокируя М-холи-

норецепторы, препятствуют бронхоспазмующему влиянию ацетилхолина. Наиболее выгодным считается их применение при влажной ночной астме («ночь – царство вагуса»), они как бы «открывают» бронхи для других препаратов, действуя на всем протяжении бронхиального дерева, но с большей выраженностью – в крупных и средних бронхах, где число М-холинорецепторов больше.

При этом системные М-холинолитики – атропин и его аналоги – применяют очень ограниченно из-за невысокой эффективности и главное – многочисленных хорошо известных побочных эффектов (тахикардия, атония кишечника, мочевого пузыря, обострение течения глаукомы, аденомы простаты, нарушения зрения и др.). Поэтому сейчас в основном используют ингаляционные препараты для топического применения.

Ипратропия бромид (атровент) является основным реально применяемым препаратом данной группы. Аналоги – ипратропия йодид (тровентол), окситропия бромид, атропина метанитрат – используют ограниченно. Ингаляционные М-холинолитики действуют более селективно, чем системные и практически лишены системных побочных эффектов. У них значительно меньше выражен «подсушивающий» эффект за счет сгущения мокроты и уменьшения образования секрета; мало подавляют слизеобразование.

При БА они слабее β -адреномиметиков, но лучше действуют (и без потери эффекта с годами) при ХОБЛ с сопутствующей эмфиземой легких. При средней и тяжелой степени ХОБЛ их рекомендуется применять постоянно. При этом основное преимущество атровента перед β -адреномиметиками – весьма низкая токсичность, в частности, отсутствие тахикардии, аритмий, тремора, в связи с чем многие клиницисты считают его препаратом первого выбора при этой патологии, в частности, у пожилых больных. Могут давать легкое ощущение горечи во рту.

Используют обычно по 1-2 вдоха 3-4 раза в день (1 дозированный вдох атровента – 20 мкг, имеется также в капсулах по 200 мкг, растворе для ингаляций). Доза тровентола – 80 мкг в 1 вдохе; используют по 2-3 вдоха через 4-6 часов.

Мощность препаратов умеренная – просвет бронхов увеличивается примерно на 50% от исходного; начало эффекта постепенное (обычно – 20-30 мин), но длится он около 6 часов, поэтому препараты целесообразны и для профилактики ночных приступов БА. У них практически отсутствует (в отличие от β -адреномиметиков) системное всасывание. Они более эффективны у пожилых (с возрастом число β -рецепторов снижается), дают позитивный эффект, а также при астме физического усилия; активность повышается при комбинации с β -адреномиметиками. Наиболее известен беродуал – сочетание обычной дозы атровента с низкой дозой беротека, недавно появился препарат комбивент – сочетание атровента и сальбутамола. У детей ипратро-

пий используют ограниченно, хотя направленность эффекта в целом такая же, как у взрослых.

Метилксантины – представлены, в первую очередь, классическим препаратом теофиллином (аминофиллин, отечественный – эуфиллин). На фоне приступа блокируют фермент фосфодиэстеразу (высокомолекулярную фракцию), в норме расщепляющую цАМФ, повышают количество последнего в клетке, что усиливает процессы депонирования ионов кальция и, соответственно, расслабление бронхиальной мускулатуры. Кроме того, ксантины блокируют специфический A_1 подтип пуриновых рецепторов, проявляя антагонизм с аденозином (что считается основой их профилактического действия), стабилизируют мембраны тучных клеток, улучшают мукоцилиарный клиренс, снижают утомляемость дыхательных мышц, стимулируют дыхательный центр. Суммарно это действие обуславливает эффективность эуфиллина при профилактике и купировании приступа астмы и даже – при астматическом статусе. Кроме того, важным позитивным моментом является способность его снижать давление в малом круге с уменьшением риска отека легких (что нередко наблюдается при тяжелых приступах астмы), усиление активности дыхательной мускулатуры.

Мощность бронходилатирующего эффекта теофиллина невелика – степень расширения бронхов – 40-60% от исходной. Наибольший эффект он дает в условиях мониторинга концентрации в крови (особенно необходимом в начале лечения), поскольку терапевтическая широта 15-15 мкг/мл. Примерно такая концентрация достигается у большинства больных при введении дозы 5 мг/кг с интервалом в 6 часов или при капельном введении со скоростью 0,5 мг/кг/час. Общая суточная доза препарата может достигать 2,5 г (особенно при лечении статуса).

Снижение доз необходимо при нарушенной функции печени (где в основном расщепляется теофиллин), высокой температуре, сердечной декомпенсации, пневмонии, гипоальбуминемии, у пожилых лиц. Повышение дозы – у курильщиков и у детей (теофиллин разрушается быстрее).

Основные осложнения при применении теофиллина: тахикардия, гипотония, возможны аритмии; возбуждение (кофеиноподобный эффект), тремор рук; при введении внутрь – раздражает слизистую желудка с диспептическими симптомами; у детей могут быть судороги.

Новый ксантин энпрофиллин примерно в 5 раз активнее и реже проявляет побочное действие. Из-за небольшого числа побочных эффектов ксантины короткого действия в мировой практике (в отличие от России) практически не применяются.

Поскольку приступы БА часто возникают в ночное время (особенно в предутренние часы), разработаны пролонгированные препараты теофиллина:

1 поколение – вводятся 2 раза в сутки, при этом 2/3 дозы предпочтительно вводить на ночь: дурафил-

лин, теолонг, теодур, теопэк (отечественный препарат – вводят по 150 мг – 300 мг).

2 поколение – достаточно вводить 1 раз в сутки (200-500 мг): эуфилонг, унифил, филоконтин и др.

Полный эффект от пролонгированных метилксантинов развивается примерно на 3 день. Эти препараты в мире применяются сейчас даже более широко, чем обычный теофиллин. Однако для купирования приступов они малоэффективны. В алгоритме лечения ХОБЛ их подключают к ингаляционным М-холинолитикам при неэффективности β -агонистов. Если больной получает пролонгированные метилксантины, препарат короткого действия на этом вводить не следует.

β -адреномиметики – составляют основу лечения БА, в частности, купирования приступа за счет прямой стимуляции β_2 -адренорецепторов бронхов с активацией релаксирующих механизмов (см. выше). В клинической литературе для них принят не совсем верный термин «симпатомиметики», к которым по механизму действия (стимуляция выхода норадреналина из нервных окончаний) относится лишь эфедрин, который при БА сейчас в чистом виде практически не используется (повышение давления в малом круге, бессонница, быстрое привыкание – тахифилаксия). Препараты теофедрин, солутан, антасман, популярные в России, помимо эфедрина, содержат НПВС, нежелательные при БА. Эфедрин (с глауцином) находится также в препарате бронхолитин.

β -адреномиметики, как правило, используют ингаляционно, они относятся к наиболее мощным бронходилататорам, увеличивают просвет бронхов на 150-200% от исходного, действуя преимущественно в терминальном отделе бронхиального дерева: β -рецепторов больше всего в мелких и средних бронхах.

Усиливают мукоцилиарный клиренс, приводя к значительному улучшению состояния и качества жизни больных.

Считается, что ими можно ограничиться, если приступы БА редки, для купирования достаточно 1-2 вдохов, пиковая скорость форсированного выдоха – ПСФВ (или максимальный поток выдоха – МПВ, или пиковая объемная скорость – ПОС) – не ниже 80% от нормы. При этом их используют «по потребности» – отмечается меньшее развитие толерантности и побочных эффектов, чем при регулярном приеме. Есть мнение, что регулярный прием (вне приступа) надо вообще свести к минимуму.

Если β -миметики надо использовать чаще, чем дважды в неделю, а ПОС – ниже 80%, добавляют стабилизаторы мембран тучных клеток, если это неэффективно – ингаляционные стероиды или пролонгированный теофиллин.

Ухудшение состояния больного (и необходимость интенсификации терапии) отражает также колебания ПОС на протяжении суток (отклонения более 25-30%). Обычно ухудшение зависит или от подключения небла-

гоприятных факторов, или от неэффективности поддерживающей терапии.

К 1 поколению β -адреномиметиков относятся неселективные или частично селективные препараты (изопреналин, орципреналин), сохраняющие, помимо β_2 , нежелательный β_1 -эффект (тахикардия, аритмия).

Селективные (β_2) – адреномиметики наряду с облегчением течения не ухудшают прогноз заболевания. Первые препараты такого рода – сальбутамол, тербуталин, фенотерол.

Сальбутамол (вентолин) – высокоселективен и сравнительно малотоксичен. Дозируемая ингаляция – 100 мкг (до 15-20% больных не могут скоординировать вдох с ингаляцией препарата), имеются формы для ингаляции порошка (400 мкг) и раствора (с помощью небулайзера) – 5 мг. Последние – не чаще 4 раз в сутки.

Тербуталин (бриканил, айронил) – по мощности слегка уступает сальбутамолу (ингаляция – 250 мкг), но пик эффекта сохраняется значительно дольше.

Фенотерол (беротек) – наиболее распространен в России – действует дольше всех (6-8 часов), но частично сохраняет β_1 -эффект и в литературе встречаются отдельные данные о его аритмогенности. Один дозированный вдох – 100 и 200 мкг; имеется 0,1% раствор для ингаляций. Вводят 2-3 раза в день (сальбутамол – до 6 раз).

У трети больных, получающих эти препараты, может возникнуть тремор рук, реже наблюдается тахикардия. В целом же они значительно менее кардиотоксичны, чем 1 поколение. Правда, сейчас многие считают, что смерть при БА чаще наступает от асфиксии, чем от аритмии.

Основной путь введения – ингаляции. Таблетированные формы целесообразны при сложностях ингаляций для больного (дети, пожилые), пероральное введение позволяет эффективнее расслабить дистальные отделы бронхов. Таблетки, однако, чаще дают побочные эффекты. Инъекции применяют как исключение (см. астматический статус).

Считают, что первый вдох обеспечивает до 50% эффекта, второй – до 80%, а последующие 1-2 вдоха играют меньшую роль. Большая эффективность ингаляций проявляется при использовании специального оборудования (спинхаллеры, спейсеры), обеспечивающего лучшее диспергирование и более полное попадание препарата в бронхи.

В больших дозах препараты могут терять эффективность за счет «десенситизации» β -адренорецепторов: ранней – за счет фосфорилирования аминокислот, поздней – за счет их секвестрации. Могут проявлять сосудорасширяющий эффект, что вызывает отечность подслизистого слоя и клинически проявляется синдромом «запирания», ухудшающим бронхиальную проходимость (в этом случае может оказаться полезным введение адреналина). Именно с нарушением проходимости бронхов (а не с десенситизацией) многие связывают возникновение вторичной неэффективности.

Снимая бронхоспазм, являющийся в какой-то мере защитной реакцией, могут способствовать перегрузке нижних дыхательных путей антигенами.

В сочетании с диуретиками могут обладать аритмогенным потенциалом (за счет снижения уровня калия), хотя значительно меньшим, чем у неселективных препаратов.

Большое значение сейчас придается длительно действующим β_2 -адреномиметикам, одним из таких препаратов является сальметерол (серевент), хотя его эффект наступает несколько позже, чем у короткодействующих препаратов. Сальметерол, подобно салбутамолу, высоко селективен, причем хороший терапевтический эффект наблюдается как при ингаляционном, так и при пероральном введении – 50 мкг 2 раза в сутки.

К наиболее мощным β -агонистам с быстро наступающим и длительным действием и низкой токсичностью относят формотерол (форадил) (доза ингаляции – 12 мкг, таблетки – 20 мкг). Эти препараты обычно используют для профилактики приступов, особенно, когда не дают эффект ингаляционные ГКС, а также в сочетании с последними для уменьшения дозировок. Влияют не только на тонус гладкой мускулатуры, но и снижают выделение медиаторов тучными клетками, активируя рецепторы, связанные с калиевыми каналами.

Помимо БА, фенотерол широко используют в акушерстве как токолитик (под названием партусистен), к тому же позитивно влияющий на эндотелий легких плода за счет повышения образования сурфактанта.

Эпинефрин (адреналин) – исторически был одним из первых препаратов для купирования приступов БА. Стимулирует все виды адренорецепторов, но в малых дозах – преимущественно β_2 . Кроме того, стабилизирует мембраны тучных клеток, улучшает мукоцилиарный клиренс. За счет α_1 -эффекта суживает сосуды подслизистого слоя, снижая отечность стенки бронха.

При неэффективности основных бронходилататоров можно испробовать альтернативные варианты. Отмечено, например, бронходилатирующее действие фурсемида при введении в ингаляциях (25 мг). Он предупреждает приступ БА физического усилия, действуя подобно инталу. Способен расширять бронхи аминазин (внутривенно 0,6 мг/кг), проявляя антагонизм с кальцием, но следует помнить о его холинолитических свойствах и способности угнетать дыхательный центр. Все эти препараты применяются весьма ограниченно.

В настоящее время приняты «консенсусные» схемы применения противоастматических средств в виде сменяющих друг друга «шагов»: При прогрессировании БА делается очередной шаг, при облегчении – шаг назад к менее интенсивной терапии. Эти шаги следующие (резюмируя сказанное ранее):

1. При интермиттирующей астме (короткие приступы реже 1 раза в неделю, ночные – реже 2 раз в месяц, отсутствие симптомов вне обострения, МПВ – более 80% от нормы, суточные колебания МПВ мень-

ше 20%) – β_2 -агонисты короткого действия «по требованию»; интал (или аналоги, например, дитэк) перед физической нагрузкой или воздействием известного аллергена.

2. При персистирующей астме легкой степени (β -миметики нужны от 1 раза в неделю до 1 раза в день, ночные симптомы возникают чаще 2 раз в месяц, уровень МПВ – более 80% от нормы, колебания МПВ – 20-30%, – интал или недокромил (4-6 недель) или ингаляционные ГКС (беклометазон – 200-500 мкг в сутки). При неэффективности их доза повышается до 800 мкг. Сочетание недокромила с ГКС возможно, хотя не общепринято.

3. При персистирующей астме средней степени тяжести (ежедневные симптомы, приводящие к нарушению физической активности и сна, ночные приступы чаще 1 раза в неделю, МПВ – 60-80% от должного, его колебания – более 30% – доза ИГКС – до 1000 мкг, β -миметики длительного действия (как обязательный компонент, возможно, в сочетании с пролонгированным теофиллином, альтернатива – ингаляционные М-холинолитики (атровент, беродуал). «По требованию» – β -адреномиметики короткого действия – не чаще 4 ингаляций в день.

4. При тяжелой персистирующей астме (постоянные симптомы, частые дневные и ночные обострения, МПВ меньше 60% от нормы, его колебания – более 30%) – дальнейшее повышение доз ингаляционных ГКС до максимально возможных с добавлением пролонгированных β_2 -миметиков и теофиллина и/или проведение короткого курса системной терапии ГКС. Серьезных побочных эффектов короткий курс, как правило, не дает.

Следует подчеркнуть, что нерегулярное и неправильное использование лекарств, наряду с некоторыми другими факторами, мешает повышать риск смерти от БА.

Характеристику системных ГКС, дозы и побочные эффекты – см. в разделе «Клиническая фармакология противовоспалительных и противоревматических средств». Суммарная характеристика перечисленных препаратов – в табл. 3.

Муколитические и отхаркивающие средства влияют на третий компонент нарушения проходимости бронхов – количество и качество секрета. У больных БА слизистый компонент секрета обычно усилен (увеличение числа и продуктивности бокаловидных клеток). Возрастает и гликопротеидный компонент, богатый дисульфидными связями. Все это ведет к повышению вязкости и эластичности обоих слоев бронхиального секрета: верхнего – эластичного геля и нижнего (соприкасающегося с цилиарным эпителием) – жидкого золя.

Муколитики делятся на несколько подгрупп: – усиливающие мукоцилиарный клиренс, выведение слизи (уже упомянутые β -адреномиметики, ГКС, ксантины);

- регидратанты – усиливающие «водный» компонент бронхиального секрета. Это иодид калия 3% внутрь (столовыми ложками, запивая теплой водой) или в ингаляциях. Естественно, при его назначении следует исключить аллергию к иоду. Малотоксичными, но менее эффективными являются щелочные минеральные воды, а также эфирные масла, которые содержат настои и отвары таких растений, как алтей, истод, багульник, мать-и-мачеха (дополнительно – противовоспалительное действие), укроп (плюс спазмолитический эффект). Хорошим отхаркивающим эффектом обладает солодка и препарат из нее глицирам (дополнительно – стимуляция надпочечников);
- снижающие внутриклеточное образование слизи – мукодин (карбокси-метил-L-цистеин), гвайфенезин (туссин);
- секретолитики – разжижающие бронхиальный секрет: протеолитические ферменты (химотрипсин), а также препараты типа ацетилцистеина (мукомист) и мистаброна (месна), содержащие SH-группу. Препараты алергогенны, сами могут вызвать бронхоспазм, поэтому при БА нежелательны (хотя ацетилцистеин может использоваться, обычно по 200 мг 3 раза в сутки, если на него нет аллергии);
- стимуляторы образования сурфактанта (амброксол, бромгексин – близкие по структуре бромсодержащие препараты, без сульфгидрильных групп). Снижают адгезию, вязкость мокроты, помогают при дыхательном дистрессе, не алергогенны. Амброксол иногда вводят внутривенно при астматическом статусе.

В то же время следует подчеркнуть, что в «консенсусные» схемы терапии БА муколитики как обязательный компонент не включены.

Недавно появился **фенспирид** (эреспал) – бронхолитик с папавериноподобным действием. Имеется также очень много комбинированных препаратов.

Астматический статус – термин, принятый скорее в отечественной литературе, чтобы подчеркнуть тяжесть состояния больного при некупирующемся обыч-

ными методами приступе астмы. Его провоцируют передозировка β -адреномиметиков с возникновением тахифилаксии за счет образования метаболитов с β -блокирующей активностью, отмена ГКС, обострение воспалительного процесса, избыток антигистаминных препаратов. В основе «статуса» – задержка воздуха в альвеолах, острая эмфизема («дыхательная ловушка») вплоть до разрыва альвеол с возникновением пневмоторакса.

В легких возникают «немые» (не проводящие дыхательных шумов) зоны, затем все легкое становится «немым» – эта стадия «немного легкого» наступает после стадии компенсации и сменяется стадией гипоксемической комы (при дальнейшем снижении pO_2 и нарастании pCO_2).

Лечение включает отмену «провоцирующих» факторов: системных холинолитиков, антигистаминных, седативных, опиатов, противовоспалительных средств.

Проводится оксигенотерапия 30-40% кислородом. Можно использовать «тестирующие дозы» адреналина – примерно 0,1 мл на 20 кг массы больного.

Обязательный компонент – введение ГКС (помимо ранее упомянутых эффектов, способны снимать метаболическую блокаду β -рецепторов: минимальные дозы – 30 мг преднизолона или 100 мг гидрокортизона, или 4 мг дексаметазона каждые 2-3 часа, (или 200 мг гидрокортизона или 125 мг метилпреднизолона через 6 часов), а при нарастании симптоматики – чаще. Начальная доза преднизолона может быть до 450 мг, хотя в принципе статус купируется не столько величиной доз, сколько продолжительностью лечения.

Вводят теofilлин (эуфиллин) 10-15 мл за 30 мин капельно (3-6 мг/кг), затем – 0,6 мг/кг/час – в этой ситуации нередко проявляются упомянутые побочные эффекты, желателен контроль концентрации в крови.

У молодых больных и детей возможно введение β -адреномиметиков внутривенно (в том числе изадрина – 0,1 мкг/кг/мин до появления тахикардии) или внутрь – при неэффективности ингаляций – если статус непосредственно не связан с их передозировкой. Лучше применять сальбутамол (2-5 мкг/кг внутривен-

Таблица 3

Противоастматические средства: эффективность и безопасность

Группа	Длительный контроль симптомов	Купирование обострений	Серьезные побочные эффекты
ИГКС	+++	--	+
ГКС	++	++	+++
НПВС	+	--	--
Ингаляционные β -миметики короткого действия	+/-	+++	?
Ингаляционные β -миметики длительного действия	++	+++	?
Пролонгированные теофиллины	+	++	++
Ингаляционные холинолитики	-	++	-

Примечание. * В высоких дозах.

но). Их не вводят у пожилых, при поражении сердца, так как риск аритмий высок.

В последнее время используют введение β -миметиков либо комплексных препаратов (сальбутамол, беродуал) с помощью небулайзера (компрессора, дающего высокую степень попадания препарата в бронхи). Многими это считается первоочередным вариантом терапии тяжелого приступа БА. Первый час – 3 ингаляции сальбутамола по 2,5 мг через каждые 20 мин, затем – каждый час до улучшения состояния, после чего – каждые 4-6 часов. При отсутствии эффекта – через небулайзер вводят ипратропиум бромид (0,5-1 мг через 6 часов).

Есть данные о полезности внутривенного введения при тяжелой астме сульфата магния.

Проводят инфузионную терапию для разжижения и облегчения отхождения мокроты (обычно 5% глюкоза с гепарином), гидрокарбонат натрия вводят в небольших дозах (4% раствор не более 250 мл, чтоб не вызвать алкалоза), небольшие дозы фуросемида. Об эффективности терапии судят по восстановлению функции дыхания, снижению ЧСС, исчезновению «pulsus paradoxus» (выраженного снижения АД на вдохе), нормализации газов крови, функций ЦНС.

При неэффективности используют общую анестезию (кетамин, изофлуран) и лечебную бронхоскопию.

В качестве противокашлевых стараются использовать не опиоиды, угнетающие дыхание, а препараты типа бутамирата (синекод), окселадина, преноксдиазина (либексин).

При сопутствующих нарушениях проходимости верхних дыхательных путей за счет воспалительного отека для облегчения состояния больных используют антиконгестанты – сосудосуживающие препараты – адреномиметики (как правило – местно). Широко известны нафазалин (нафтизин), ксилометазолин (галазолин, ксимелин и др.), оксиметазолин. Все они могут усугубить гипертензию или тахикардию и применяются кратковременно.

В целом правильное использование современных противоастматических и сопутствующих препаратов позволяет улучшить качество жизни и прогноз у подавляющего большинства больных.

Основные противоастматические и отхаркивающие препараты

Амброксол (Лазолван, Амброгексал)

Таблетки: 1 таблетка – 30 мг.

Раствор для приема внутрь: 50 и 100 мл (1 мл – 7,5 мг).

Сироп: 100 мл и 200 мл во флаконах (1 мл – 3 мг).

Режим дозирования:

Таблетки – взрослым 30 мг 3 раза в сутки с последующим снижением до 30 мг 2 раза в сутки после еды. Детям до 12 лет – по 15 мг 3 раза в сутки.

Раствор для приема внутрь: взрослым – по 4 мл 3 раза в сутки. Детям до 2 лет – по 2 мл 2 раза в сутки, 3-5 лет –

по 1 мл 3 раза в сутки, старше 5 лет – 2 мл 2-3 раза в сутки.

Сироп: взрослым в первые 3 дня лечения – по 10 мл, затем – по 5 мл 3 раза в сутки. Детям до 2 лет – по 2,5 мл 2 раза в сутки, от 2 до 5 лет – по 2,5 мл 3 раза в сутки, старше 5 лет по 5 мл 3 раза в сутки.

Аминофиллин

Свечи ректальные: 1 свеча – 360 мг.

Режим дозирования: для взрослых – 360 мг в сутки.

Беклометазон (Альдецин)

Дозированный аэрозоль: 200 доз в упаковке в комплекте с мундштуком и носовым аппликатором (1 доза – 50 мкг).

Режим дозирования:

Взрослым – по 2 ингаляции 3-4 раза в сутки, в тяжелых случаях – суточная доза 600-800 мкг, которую снижают по мере улучшения состояния пациента. Детям 6-12 лет – по 1-2 ингаляции 2-4 раза в сутки в зависимости от возраста и реакции больного.

Беклометазон (Бекломет – изихейлер)

Дозированный порошок для ингаляций: 200 доз в дозирующем устройстве – Изихейлер (1 доза 200 мкг).

Режим дозирования:

Взрослым – по 200-400 мкг 2 раза в сутки. При необходимости доза может быть увеличена до 1,6 мг в сутки на 2-4 приема. Детям до 12 лет – по 200 мкг 1-2 раза в сутки. При необходимости доза может быть увеличена до 800 мкг в сутки на 2-4 приема.

Беродуал (Фенотерол + ипратропий бромид)

Дозированный аэрозоль для ингаляций: 300 доз во флаконе (1 доза – 50 мкг фенотерола гидробромида и 20 мкг ипратропия бромида).

Раствор для ингаляций: 20 мл во флаконе (1 мл – 500 мкг фенотерола гидробромида и 250 мкг ипратропия бромида).

Режим дозирования:

Дозированный аэрозоль для ингаляций взрослым и детям старше 3 лет – по 1-2 дозы 3 раза в сутки (до 8 доз в сутки). При приступе бронхиальной астмы – 2 дозы, при необходимости через 5 мин – еще 2 дозы. Раствор для ингаляций: 20-80 капель (1-4 мл 3-6 раз в сутки с интервалами 2 часа).

При использовании электроингалятора – 4 капли препарата растворить в 3 мл изотонического раствора и вдыхать 5-7 мин. При использовании ручного ингалятора – 20-30 вдохов неразбавленного раствора.

Бромгексин (Флекоксин)

Таблетки: 1 таблетка 4 мг, 8 мг.

Режим дозирования: взрослым и детям старше 10 лет – по 8 мг 3 раза в сутки. Детям в возрасте до 2 лет – по 1 мг 3 раза в сутки, от 2 до 5 лет – по 4 мг 2 раза в сутки или по 4 мг 3 раза в сутки, от 5 до 10 лет по 4 мг 3 раза в сутки.

Будезонид (Пульмикорт)

Порошок для ингаляции: 100-200 доз в турбухалере (1 доза 200 мкг).

Режим дозирования:

Взрослым – 400-800 мкг в сутки, кратность – утром и вечером. Максимальная суточная доза – 1,6 мг. Детям в возрасте 6 лет и старше – 400 мкг в сутки (в 2 ингаляции). Максимальная суточная доза – 800 мкг.

Гексопреналин (Ипрадол)

Таблетки: 1 таблетка – 500 мкг.

Раствор для инъекций: 2 мл в ампуле (1 мл – 2,5 мкг).

Дозированный аэрозоль для ингаляций: 15 мл во флаконе (1 доза 200 мкг).

Режим дозирования:

Ипрадол в форме таблеток назначают взрослым по 500 мкг – 1 мг 3 раза в сутки. Для детей 4-6 лет – 250 мкг, 1-3 раза в сутки, 1-3 лет по 125-250 мкг 1-3 раза в сутки. Дозированный аэрозоль взрослым и детям старше 3 лет по 200-400 мкг. Максимальная суточная доза – 2 мг – по 400 мкг (2 вдоха) 5 раз в сутки. В/в взрослым вводят 5 мкг (2 мл) ип라도ла. При астматическом статусе – 2 мл 3-4 раза в сутки.

Дитэк (Фенотерол + кромоглициевая кислота)

Дозированный аэрозоль для ингаляций: 200 доз во флаконе (1 доза – 50 мкг фенотерола и 1 мг кромогликата динатрия).

Режим дозирования:

Взрослым и детям старше 6 лет – 2 ингаляции 4 раза в сутки, детям 4-6 лет – по 1 дозе 4 раза в сутки. При бронхоспазме дополнительно назначают 1-2 дозы, при отсутствии эффекта, через 5 мин – еще 2 дозы.

Последующие ингаляции можно проводить не ранее, чем через 2 часа.

Зафирлукаст (Акколат)

Таблетки по 20, 40 мг.

Режим дозирования:

Взрослым и детям старше 12 лет – по 1 таблетке 2 раза в день.

Интал плюс

(кромоглициевая кислота + сальбутамол)

Дозированный аэрозоль для ингаляций: 200 доз (1 доза – 100 мкг сальбутамола и 1 мг кромоглициевой кислоты).

Режим дозирования:

Взрослым и детям с 12 лет: 2 ингаляции 4 раза в сутки. В более тяжелых случаях – до 6-8 ингаляций в сутки.

Ипратропий бромид (Атровент)

Дозированный аэрозоль для ингаляций: 15 мл (300 доз) во флаконе (1 доза – 20 мкг).

Порошок для ингаляций в капсулах: 1 капс – 200 мкг.

Раствор для ингаляций 20 мл, 40 мл, 100 мл во флаконах (1 мл – 250 мкг).

Режим дозирования:

Дозированный аэрозоль: по 2-4 дозы 3-4 раза в сутки.

Порошок для ингаляций: ингаляция содержимого 1 капс. 3-4 раза в сутки.

Кетотифен (Задитен)

Таблетки: 1 таблетка – 1 мг.

Сироп во флаконах 100 мл: 1 мл – 200 мкг.

Режим дозирования:

Взрослым – 1 таблетка (1 мг) в раза в сутки (с утренним и вечерним приемами пищи), возможно увеличение дозы до 4 мг в сутки в 2 приема. Детям в возрасте от 6 мес. до 3 лет – 0,25 мл на 1 кг массы тела 2 раза в сутки. Детям в возрасте старше 3 лет – 1 чайная ложка (5 мл) или 1 таблетка 2 раза в сутки.

Кромоглициевая кислота (Интал)

Дозированный аэрозоль для ингаляций: 200 доз.

Дозированный аэрозоль для ингаляций: 112 доз.

Раствор для ингаляций: 2 мл в ампулах.

Порошок для ингаляций в капсулах.

Режим дозирования:

Дозированный аэрозоль для ингаляций: начальная доза: 2 ингаляции 4 раза в сутки, в случаях более тяжелого течения заболевания – до 2 ингаляций 6-8 раз в сутки.

Раствор для ингаляций: по 1 амп. 4 раза в сутки при помощи ингалятора. В более тяжелых случаях кратность приема может быть увеличена до 5-6 раз в сутки.

Порошок для ингаляций в капсулах: по 1 капсуле 4 раза в сутки: 1 капс. на ночь, 1- утром и 2 в промежутке с интервалом 3-6 ч.

В случаях более тяжелого течения заболевания доза препарата может быть увеличена до 6-8 капс. в сутки.

Недокромил(Тайлед)

Дозированный аэрозоль для ингаляции – 112 доз (1 доза – 2 мг).

Режим дозирования:

Взрослым и детям старше 2 лет в начале лечения назначают по 2 ингаляции 4 раза в сутки. Поддерживающая терапия – по 2 ингаляции 2 раза в сутки.

Сальбутамол (Вентолин)

Таблетки: 1 таблетка 2 мг.

Дозированный аэрозоль для ингаляций: 200 доз во флаконе (1 доза – 100 мкг).

Сироп: 150 мл во флаконе (5 мл – 10 мг).

Режим дозирования:

Аэрозоль для ингаляций: взрослые – 1-2 ингаляции для снятия острого приступа бронхоспазма. Для профилактической терапии – 2 ингаляции 3-4 раза в сутки. Детям – 1 ингаляция для снятия приступа бронхоспазма.

Для профилактической терапии – 1-2 ингаляции 3-4 раза в сутки.

Для приема внутрь взрослым – 4 мг 3-4 раза в сутки, можно 8 мг 3-4 раза в сутки. У пожилых пациентов доза составляет 2 мг 3-4 раза в сутки. Дети: кратность назначения – 3-4 раза в сутки: 2-6 лет – разовая доза 1-2 мг, 6-12 лет – разовая доза 2 мг, старше 12 лет – разовая доза 2-4 мг.

Сальметерол(Серевент)

Дозированный аэрозоль для ингаляций: 60-120 доз (1 доза – 25 мкг).

Порошок для ингаляций: в дискhalерах: блистеры 4 по 15 (1 доза – 50 мкг).

Режим дозирования:

Взрослые 50 мкг или 2 ингаляции по 25 мкг 2 раза в сутки. Дозу можно увеличить до 2 ингаляций по 50 мкг или 4 ингаляции по 25 мкг 2 раза в сутки. Дети в возрасте старше 4 лет – 25 – 50 мкг 2 раза в сутки.

Теофиллин (Эуфилонг)

Капсулы: 1 капсула 375 мг, 1 капсула-250 мг.

Режим дозирования:

Некурящие взрослые с массой тела более 60 кг – 375 мг в сутки перед вечерним приемом пищи. Затем каждые 2 дня дозу увеличивают на 250 – 375 мг до достижения поддерживающей дозы (750 мг в сутки).

Курящие взрослые – 375 мг, поддерживающая доза 1,08 – 1,26 г в сутки в 2 приема, 2/3 – вечером, 1/3 – утром.

Детям 6-12 лет 400 – 600 мг в сутки в 2 приема, детям 8-12 лет – 600- 800 мг, кратность – 3 раза в сутки. Детям 12-16 лет 720 мг – 1,08 г, кратность – 2-3 раза в сутки.

Теофиллин(Эуфиллин)

Таблетки: 1 таблетка – 250 мг.

Режим дозирования:

Взрослым с массой тела более 50 кг – 250мг 2 раза в сутки. Можно назначить по 1 табл. 3 раза в сутки. Взрослым с массой тела 45-55 кг – по 125 мг 2-3 раза в сутки. Детям старше 6 лет – по 125 мг 2 раза в сутки с интервалом в 12 часов.

Теофиллин (Тео)

Капсулы ретард: 1 капсула – 100 мг, 200 мг, 300 мг.

Режим дозирования:

Взрослым по 200-300 мг каждые 12 часов, можно 600 мг 1 раз в сутки. Суточная доза 13 мг /кг.

Детям старше 3 лет – по 100 мг 1 или 2 раза в сутки. Суточная доза 10 мг/кг в сутки (в 2 приема).

Трисолвин (Амброксол, гвайфенезин, теофиллин)

Капсулы. Сироп: 60 мл и 120 мл.

Режим дозирования:

Взрослым – по 1-2 капсулы или по 15-30 мл сиропа 3 раза в сутки. Детям в возрасте от 1 года до 3 лет назначают только сироп по 2,5 мл 3-4 раза в сутки.

Фенотерол (беротек)

Дозированный аэрозоль (200 мкг).

Режим дозирования:

Взрослым и детям – 2-3 ингаляции в день.

Флунизолид (Ингакорт)

Дозированный аэрозоль (250 мкг).

Режим дозирования:

Взрослым – до 8 ингаляций в сутки (2 мг), детям – 2 ингаляции (500 мкг).

Флутиказон(Фликсотид)

Дозированный аэрозоль для ингаляций: 60 и 120 доз во флаконе (1 доза – 125 мкг или 250 мкг). Порошок для ингаляции в ротадисках: блистеры 4×15 (1 доза – 50 мкг, 100 мкг, 250 мкг или 500 мкг).

Режим дозирования:

Взрослым и детям старше 16 лет – по 100 мкг – 1 мг 2 раза в сутки. При бронхиальной астме легкого течения – по 100-250 мкг 2 раза в сутки. При бронхиальной астме среднетяжелого течения – по 250-500 мкг 2 раза в сутки. При бронхиальной астме тяжелого течения – по 500 мкг – 1 мг 2 раза в сутки.

Детям старше 4 лет – по 50-100 мкг 2 раза в сутки.

Формотерол(Форадил)

Дозированный аэрозоль для ингаляций: 100 доз во флаконе (1 доза – 12 мкг)

Порошок для ингаляций в капсулах: 1 капс. – 12 мкг.

Режим дозирования:

Аэрозоль для ингаляций: взрослые и дети 6 лет и старше – 1-2 дозы 2 раза в сутки для регулярной терапии. Для предупреждения бронхоспазма – 1 доза за 15 мин до физической нагрузки или до воздействия известного аллергена.

Порошок для ингаляции в капсулах: взрослым для регулярной терапии – 1-2 капс. 2 раза в сутки. Детям 5 лет и старше по 12 мкг 2 раза в сутки.

Определение

Астматический статус — это одно из наиболее тяжелых осложнений бронхиальной астмы, ведущую роль в котором играют выраженная и прогрессирующая дыхательная недостаточность, обусловленная обструкцией воздухопроводящих путей при полной резистентности больного к бронхоспазмолитическим средствам.

Этиология

1. Ошибки в лечении бронхиальной астмы (развитие астматического статуса является не столько результатом естественного развития болезни, сколько следствием ошибок в тактике лечения):
 - бесконтрольный длительный прием симпатомиметиков (передозировка симпатомиметиков);
 - неправильная тактика кортикостероидной терапии (самостоятельное снижение дозы или отмена больными кортикостероидных препаратов);
 - длительный прием антигистаминных препаратов;
 - чрезмерное применение седативных препаратов (транквилизаторов, нейролептиков, барбитуратов);
 - неправильно проводимая специфическая гипосенсибилизирующая терапия;
 - побочное действие лекарственных препаратов (пенициллины, аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты и др.);
 - применение β -адреноблокаторов и препаратов раувольфии при сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.
2. Обострение хронических или присоединение острых воспалительных процессов в легких.
3. Эмоциональные стрессы, метеорологические воздействия.
4. Несвоевременное обращение за медицинской помощью.

Диагностические критерии астматического статуса

Астматический статус – это качественно новое состояние в течении бронхиальной астмы. В клиническом смысле астматический статус необходимо отличать от тяжелых приступов бронхиальной астмы по следующим диагностическим критериям:

1. Резистентность к симпатомиметикам и другим бронхолитикам.
2. Тяжелый приступ удушья, который может осложниться синдромом тотальной легочной обструкции, развитием острой дыхательной недостаточности, острого легочного сердца, трансформироваться в гипоксемическую кому.
3. Резкое нарушение дренажной функции бронхиального дерева. Непродуктивный и неэффективный кашель изнуряет больного. Мукоцилиарная недостаточность резко выражена.
4. Гиперкапния и респираторный ацидоз.
5. Вторичная полицитемия.

Основные синдромы астматического статуса

1. Респираторный синдром – интенсивная одышка (от 30 до 60 дыханий в мин.), участие в дыхании вспомогательной дыхательной мускулатуры, выраженный диффузный цианоз, затрудненный и резко удлиненный выдох, ослабление дыхательных шумов, над отдельными участками легких дыхание практически не выслушивается, кашель и мокрота отсутствуют. Больной принимает вынужденное положение (ортопноэ) – сидя на кровати, упор руками о край кровати (как бы висит на руках), грудная клетка в состоянии максимального вдоха. Крайняя тяжесть острой дыхательной недостаточности контрастирует со скудными физикальными и рентгенологическими данными.
2. Кардиоваскулярный синдром – синусовая тахикардия (более 120 в мин.), повышение АД систолического до 200-220 мм рт. ст. с последующей артериальной гипотонией и коллапсом. Появляются признаки правожелудочковой недостаточности (набухание шейных вен, увеличение и болезненность печени, пастозность нижних конечностей, высокий зубец Р и симптом S_1-Q_{III} на ЭКГ). В тяжелых случаях появляется нарушение ритма сердца (наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы, мерцательная аритмия, блокады ножек пучка Гисса и др.). Кардиотоксическое действие симпатомиметиков усиливает проявления кардиоваскулярного синдрома.
3. Психомоторный синдром – возбуждение, беспокойство, тревога, «дыхательная паника», дрожь в конеч-

ностях, короткие делириозные эпизоды сменяются торможением вплоть до развития гиперкапнически-гипоксемической комы.

Клинические формы астматического статуса

1. Анафилактическая форма астматического статуса.

Все клинические проявления нарастают интенсивно, быстро сменяя друг друга. Возникновению коматозного состояния предшествует острый и тяжелейший приступ удушья.

Наиболее частой причиной является применение лекарственных препаратов, к которым у больного повышенная чувствительность.

2. Метаболическая форма астматического статуса.

Формируется постепенно, иногда в течение нескольких дней и даже недель. Данная форма астматического статуса возникает на фоне передозировки симпатомиметиков, быстрой отмены кортикостероидных препаратов, обострения бронхолегочной инфекции, метеорологических воздействий.

Стадии астматического статуса

I стадия астматического статуса – стадия относительной компенсации. Клинически характеризуется затянувшимся некупируемым приступом бронхиальной астмы со сформировавшейся резистентностью к симпатомиметикам и другим бронхолитикам. Больные в сознании, адекватны. Объективно: диффузный бледный цианоз, тахипноэ. Обращает на себя внимание несоответствие между интенсивностью дыхательных шумов, определяемых дистанционно, и их слабой выраженностью при аускультации легких. Перкуторно – подвижность нижнего легочного края ограничена, над легкими звук с коробочным оттенком. Аускультативная картина легких весьма разнообразна – местами выслушивается ослабленное дыхание, местами – жесткое. При этом важно то, что дыхание проводится по всем легочным полям. Выдох резко усилен, сухие рассеянные свистящие, жужжащие хрипы, но их количество невелико. Относительная сердечная тупость из-за эмфиземы не определяется. Тоны сердца ослаблены, тахикардия (резистентная к сердечным гликозидам). АД имеет тенденцию к повышению, что частично объясняется передозировкой симпатомиметиков. Тревожным симптомом является отсутствие выделения мокроты. В крови умеренная артериальная гипоксемия и нормо- или гипокапния. $ОФВ_1$ снижается до 30% от должной.

II стадия астматического статуса – стадия декомпенсации или стадия «немного легкого». Характеризуется синдромом тотальной легочной обструкции и нарастающей дыхательной недостаточности по обструктивному типу. Состояние больного крайне тяжелое: диффузный цианоз, тахипноэ, олигопноэ. Наблюдается несоответствие между шумным свистящим дыханием, числом дыхательных движений и почти полным отсутствием хрипов в легких, резким ослаблением дыхания и зонами полного отсутствия дыхания над отдельными участками

ми легких – зоны «немного легкого». Грудная клетка эмфизематозно вздута. Пульс слабого наполнения, тахикардия до 140 ударов в мин., часто аритмия. АД снижается. Появляется острая правожелудочковая недостаточность. Присоединяются выраженные признаки дегидратации – отрицательный водный баланс, эритроцитоз, повышенные гематокрита до 50-60%. Отмечается значительное нарушение психики – психомоторное возбуждение сменяется торможением, возможны галлюцинации, чувство страха смерти, «дыхательная паника». Усиливается гипоксемия и гиперкапния. $ОФВ_1$ меньше 20%.

III стадия астматического статуса – гипоксическая гиперкапническая кома. Состояние крайне тяжелое. Преобладают церебральные и неврологические расстройства. Дыхание редкое, поверхностное. Диффузный цианоз. Аускультативно сохраняется картина «немного легкого». Пульс – нитевидный, гипотония, коллапс. Отмечается выраженная гипоксемия и гиперкапния. Происходит сдвиг в КЩС в сторону метаболического алкалоза, а при нарастании тяжести статуса развивается метаболический алкалоз.

Неотложная терапия астматического статуса

1. Астматический статус является показанием для немедленной госпитализации больного.
2. Симпатомиметики через небулайзер.
3. Назначение кортикостероидов.

При I стадии астматического статуса преднизолон вводится в дозе 60-90 мг в/в каждые 3 часа до купирования статуса.

При II стадии астматического статуса преднизолон вводится в дозе 90-120 мг в/в каждые 1,5-2 часа. Если в ближайшие 2-3 часа состояние больного не улучшается, разовая доза преднизолона увеличивается до 240 мг. Одновременно подключается гидрокортизон по 125-250 мг каждые 4-6 часов. Суммарная доза кортикостероидов при II стадии астматического статуса большая – преднизолона от 360 до 2000 мг, гидрокортизона от 500 до 1500 мг.

При III стадии астматического статуса преднизолон вводится в дозе 120-240 мг каждый час и гидрокортизон по 250 мг каждые 2-3 часа.

После купирования астматического статуса ежедневное количество вводимых кортикостероидов уменьшают на 25-50% по отношению к исходной дозе.

4. Метилксантины – начальная доза эуфиллина составляет 5-6 мг/кг веса тела при медленном в/в капельном введении (в течение 20 мин.), затем введение эуфиллина продолжается в дозе 0,6-0,9 мг/кг в час до улучшения состояния больного. Суточная доза эуфиллина до 2 г.
5. Регидратационная терапия – объем вводимой жидкости в первые двое суток должен составлять не менее 3-4 л и более, а в последующие дни – 1,6 л/м² поверхности тела.
6. Щелочные растворы под контролем КЩР.
7. Кислородная терапия.
8. Дроперидол, антибиотики, гепарин (до 20000 ЕД в сутки).
9. При отсутствии эффекта от проводимой терапии перевод на ИВЛ.

Глава 12

БРОНХОЭКТАЗИИ (БРОНХОЭКТАТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ)

Определение

Бронхоэктазии — заболевание приобретенного характера с локализованным хроническим нагноительным процессом (гнойным эндобронхитом) в необратимо измененных (расширенных, деформированных) и функционально неполноценных бронхах с преимущественной локализацией в нижних отделах легких.

Следует различать первичные бронхоэктазии как самостоятельную нозологическую форму (бронхоэктатическая болезнь) и вторичные бронхоэктазии — как осложнение или проявление других заболеваний (туберкулез, абсцессы, стафилококковая деструкция легких и др.). Используемые в нашей стране термины бронхоэктазии, бронхоэктазы, бронхоэктатическая болезнь являются синонимами.

Эпидемиология

Распространенность бронхоэктазий широко варьирует. По данным разных авторов, в среднем на земном шаре распространенность бронхоэктазий составляет в среднем 1,3 на 1000 человек населения. Бронхоэктазии выявляются с разной частотой в различных климатических зонах. У мужчин бронхоэктазы встречаются чаще, чем у женщин, в соотношении 3:1.

Этиология

Существенное значение в происхождении болезни отводится генетически обусловленной неполноценности бронхиального дерева (врожденная «слабость» бронхиальной стенки), а также острым респираторным инфекциям у детей (частые ОРЗ, бронхиты, пневмонии, корь, коклюш и др.).

Патогенез

Включает факторы, приводящие к развитию бронхоэктазий (нарушение бронхиальной проходимости, обтурационный ателектаз, повышение внутрибронхиального давления при кашле, растяжение бронхов скапливающимся секретом, дегенерация хрящевой и эластической ткани бронхов в результате воспалительного процесса), а также факторы, ведущие к их инфициро-

ванию (нарушение мукоцилиарного клиренса, приводящее к застою и инфицированию секрета в расширенных бронхах; нарушение функции общей и местной систем иммунитета). Возможным источником инфицирования бронхиального дерева являются очаги хронической инфекции назофарингеальной области.

Классификация

1. По форме расширения бронхов:
 - 1.1. Цилиндрические.
 - 1.2. Мешотчатые.
 - 1.3. Смешанные.
2. По распространенности:
 - 2.1. Односторонние.
 - 2.2. Двусторонние (с указанием точной локализации изменений по сегментам легкого).
3. По степени выраженности клинических проявлений:
 - 3.1. Легкое.
 - 3.2. Среднетяжелое.
 - 3.3. Тяжелое.
4. По фазе заболевания:
 - 4.1. Обострение.
 - 4.2. Ремиссия.

Клиническая картина

Бронхоэктазии выявляются чаще в возрасте от 5 до 25 лет, реже — в более старшем возрасте. В целом за последние несколько десятков лет бронхоэктазии имеют более легкое течение с преобладанием так называемых малых форм: цилиндрические расширения бронхов ограниченной протяженности, легкие в клиническом течении и достаточно трудные в плане диагностики.

В период обострения заболевания (это, как правило, ранняя весна или поздняя осень) больные жалуются на кашель с отделением слизисто-гнойной и гнойной мокроты, часто с неприятным запахом, больше по утрам (от 20-30 мл в фазе ремиссии до 100-500 мл и более в фазе обострения); повышение температуры тела, боли в грудной клетке без четкой локализации, общую слабость, потливость, снижение аппетита. У каждого четвертого больного отмечается кровохарканье. При наличии сопутствующего обструктивного бронхита отмечается одышка.

Анамнез болезни

Больные отмечают периодический кашель с выделением мокроты с детства; перенесенные в детстве корь, коклюш, частые бронхиты, пневмонии; склонность к простудным заболеваниям. В ряде случаев точный диагноз устанавливается уже в детском возрасте. Обострения болезни отмечаются почти ежегодно в осенне-весенний период.

Status praesens

Осмотр: бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек; при развитии дыхательной недостаточности – одышка, цианоз. Утолщение концевых фаланг пальцев («барабанные палочки») и деформация ногтей («часовые стекла»). Отмечается отставание детей в физическом и половом развитии. Грудная клетка, как правило, астенической конфигурации, слаборазвитая, при одностороннем поражении – асимметричная, пораженная сторона отстает в акте дыхания.

Пальпация легких. При односторонней локализации бронхоэктазов может отмечаться усиление голосового дрожания на пораженной стороне.

Перкуссия легких малоинформативна; перкуторная картина переменная: от ясного легочного звука до укорочения (над областью выраженного фиброза) и коробочного звука (над зоной эмфизематозных изменений). При одностороннем поражении отмечается уменьшение подвижности нижнего края соответствующего легкого.

Аускультация позволяет выявить ведущий физикальный признак бронхоэктазов – стойкие мелко- и среднепузырчатые влажные хрипы, обычно на фоне жесткого дыхания. Бронхофония усилена на пораженной стороне.

Параклинические методы исследования

1. Лабораторные данные:

Общий анализ крови: лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг влево, ускоренная СОЭ, нередко анемия.

Общий анализ мочи: протеинурия.

Биохимический анализ крови: диспротеинемия со снижением содержания альбуминов и увеличением α_2 - и γ -глобулинов; повышение уровня сиаловых кислот, серомукоида, гаптоглобина, фибриногена; появление С-реактивного белка.

Общий анализ мокроты: слизисто-гнойная или гнойная, при отстаивании – два или три слоя; много нейтрофилов, эластических волокон, часто встречаются эритроциты.

2. Инструментальные исследования:

Рентгенография легких. Отмечается усиление, сетчатая-ячеистая деформация легочного рисунка, уменьшение объема пораженной части легкого.

Бронхоскопия позволяет оценить распространенность и характер воспаления слизистой оболочки бронхов, найти приблизительную локализацию источника гнойного секрета, взять содержимое бронхов на цитологическое, бактериологическое исследование, произвести биопсию слизистой оболочки.

Бронхография является самым информативным и определяющим методом диагностики бронхоэктазов,

позволяет с высокой степенью достоверности установить их локализацию, распространенность и тип.

Спирография. При отсутствии клинических признаков обструктивного бронхита вентиляционные показатели существенно не изменяются. При обширных двусторонних бронхоэктазах выявляются рестриктивные, а при нарушении бронхиальной проходимости – обструктивные или смешанные вентиляционные нарушения различной степени выраженности.

Течение

Характеризуется периодическими, чаще осенне-весенними обострениями. При длительном течении гнойно-воспалительного процесса может развиваться амилоидоз внутренних органов, прежде всего почек; при наличии бронхообструктивного синдрома – диффузная эмфизема с развитием признаков хронического легочного сердца.

Грозным осложнением в течение бронхоэктатической болезни, часто угрожающим жизни больного, является легочное кровотечение, требующее экстренных, в том числе хирургических мероприятий.

При определенных условиях клинические признаки бронховоспалительного процесса могут отсутствовать в течение многих лет («сухие» бронхоэктазы).

Лечение

Больные нуждаются в определенном лечебном режиме с использованием лечебной физкультуры, дыхательной гимнастики, массажа грудной клетки, позиционного дренажа. Обязательным условием эффективного лечения является избавление от вредных привычек и профессиональных вредностей. Питание должно быть высококалорийным, с достаточным содержанием белков и витаминов.

Из консервативных методов лечения существенную роль играет целенаправленная антибактериальная терапия. Современная химиотерапия является важной составной частью лечения и первоначально проводится эмпирически, а в последующем корректируется результатами исследования мокроты с выявлением инфекционного агента и определением его чувствительности к антибиотикам.

В лечении бронхоэктазий эмпирическую химиотерапию следует начинать с применения амоксициллина/клавуланата. При отсутствии выраженного клинического эффекта на второй линии лечения рекомендуется использовать цефалоспорины второго и третьего поколений, новые макролиды (кларитромицин, азитромицин) и фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин). Суточные дозы должны учитывать состояние функции печени и почек.

Лечение бронхообструктивного синдрома проводится как у больных с хроническим обструктивным бронхитом.

При ограниченных бронхоэктазах без выраженных дыхательных и гемодинамических нарушений показано хирургическое лечение. Резекция легкого, устраняя очаг хронической инфекции, способствует стиханию болезни вплоть до полного выздоровления больного.

Определение

Плеврит — воспаление плевральных листков, проявляющееся двумя основными клиническими вариантами: образованием на их поверхности фибринозных наложений — сухой, фибринозный плеврит, или скоплением в плевральной полости экссудата — выпотной, экссудативный плеврит.

Эпидемиология

Среди стационарных больных терапевтического профиля экссудативный плеврит встречается в 5-10% случаев. В США плевральный выпот различной этиологии диагностируют ежегодно более чем у 1 млн. жителей.

Этиология

Плеврит как самостоятельное заболевание встречается редко (мезотелиома плевры, туберкулезный плеврит без поражения легочной ткани); как правило, он служит проявлением или осложнением других заболеваний (массивная пневмония, гнойные заболевания легких, легочный туберкулез, злокачественные новообразования органов грудной клетки, ревматизм и другие системные заболевания соединительной ткани, травма грудной клетки, постинфарктный синдром Дресслера и др.).

Патогенез

Определяется следующими ведущими механизмами, варьирующими в зависимости от этиологии плеврита:

1. Непосредственным воздействием на плевральные листки инфекционных возбудителей, проникающих контактным, гематогенным, лимфогенным путем, а также прямым инфицированием плевры при нарушении целостности плевральной полости (травмы, ранения, операции).
2. Повышением проницаемости кровеносных и лимфатических сосудов, расстройствами циркуляции лимфы.

3. Нарушениями в системе иммунитета, развитием общих и местных аллергических реакций.

Классификация

1. По этиологии:
 - 1.1. Инфекционные (с указанием возбудителя).
 - 1.2. Неинфекционные (с указанием основного заболевания).
 - 1.3. Идиопатические (неизвестной этиологии).
2. По характеру экссудата:
 - 2.1. Фибринозный.
 - 2.2. Серозный.
 - 2.3. Серозно-фибринозный.
 - 2.4. Гнойный.
 - 2.5. Гнилостный.
 - 2.6. Геморрагический.
 - 2.7. Эозинофильный.
 - 2.8. Холестериновый.
 - 2.9. Хилезный.
3. По течению:
 - 3.1. Острый.
 - 3.2. Подострый.
 - 3.3. Хронический.
4. По локализации выпота:
 - 4.1. Диффузный.
 - 4.2. Осумкованный:
 - 4.2.1.Верхушечный (апикальный).
 - 4.2.3.Пристеночный (паракостальный).
 - 4.2.4.Костодиафрагмальный.
 - 4.2.5.Диафрагмальный (базальный).
 - 4.2.6.Парамедиастинальный.
 - 4.2.7.Междолевой (интерлобарный).

Клиническая картина

Жалобы: Боли в грудной клетке на стороне поражения, усиливающиеся при дыхании и кашле; одышка различной степени выраженности, повышение температуры тела, общая слабость, повышенная потливость.

Анамнез болезни: Определяется связью плеврита с основным заболеванием. Игрют роль давность первичной патологии, особенности ее течения, проводившиеся лечебные мероприятия и т. д.

Анамнез жизни: Имеет значение длительный контакт с больными туберкулезом; онкологический, аллергологический анамнез, а также перенесенные в прошлом травмы и операции на органах грудной клетки.

Status praesens (при сухом плеврите):

Клиническая картина определяется тяжестью основного заболевания. Из специфических симптомов характерны лишь ограничение дыхательной подвижности легких на стороне поражения, болезненность при пальпации межреберных промежутков и появление шума трения плевры над зоной поражения. Рентгенологически сухой плеврит не распознается.

При экссудативном плеврите

Осмотр. Степень тяжести больного определяется объемом и характером плеврального выпота. При массивных или гнойных экссудатах отмечается выраженная одышка в покое, цианоз, тахикардия, высокая лихорадка с ознобами. Выявляется асимметрия грудной клетки, отставание пораженной половины грудной клетки в акте дыхания. Физические методы исследования позволяют обнаружить выпот в плевральной полости, если его количество превышает 500 мл.

Пальпация. Резкое ослабление «голосового дрожания» на стороне поражения. Также может отмечаться болезненность при пальпации межреберных промежутков над зоной поражения.

Перкуссия. Выявляется выраженное укорочение перкуторного звука над плевральным выпотом (вплоть до «бедренной тупости»). Верхняя граница притупления имеет характерный дугообразный вид (мениск) с выпуклостью книзу (линия Эллиса-Дамуазо-Соколова). Резкое ограничение подвижности нижнего края пораженного легкого.

Аускультация. Отмечается резкое ослабление дыхания над зоной поражения. При большом количестве выпота дыхательные шумы в нижних отделах легких не проводятся совсем, а в верхних в связи с коллабированием легкого дыхание может приобретать бронхиальный оттенок.

Параклинические методы исследования

1. Лабораторные данные.

- 1.1. Общий анализ крови: лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг влево, увеличенная СОЭ.
- 1.2. Биохимический анализ крови: повышение содержания α_2 - и γ -глобулинов, сиаловых кислот, серомукоида, гаптоглобина, фибриногена.

2. Инструментальные исследования.

- 2.1. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки выявляет интенсивное однородное затемнение с косой верхней границей; смещение органов средостения в здоровую сторону.
- 2.2. В сомнительных случаях проводится ультразвуковое исследование, позволяющее обнаружить наличие жидкости в плевральной полости.
- 2.3. По показаниям производится плевральная пункция с последующим диагностическим исследованием полученного содержимого.

Течение

Во многом определяется клиникой основного заболевания. Даже при самом благоприятном исходе в плевральной полости остается след в виде спаечного процесса различной выраженности. В других случаях могут сформироваться более грубые «остаточные» изменения в виде плевральных шварт и облитерации плевральной полости (адгезивный плеврит), особенно при геморрагическом и гнойном экссудатах. При осумковании выпота, особенно в случаях эмпиемы плевры, процесс может приобретать хроническое течение с периодическими обострениями.

Лечение

Консервативное лечение. Направлено на купирование основного заболевания. Широко используют противовоспалительную, десенсибилизирующую, симптоматическую физиотерапию, лечебную физкультуру.

Плевральная пункция. Обнаружение плеврального выпота считают показанием к выполнению плевральной пункции до полной аспирации экссудата. Эффективная плевральная пункция значительно снижает выраженность остаточных изменений в плевральной полости. Определение уровня жидкости до II ребра является абсолютным показанием для неотложной плевральной пункции. **Дренаживание плевральной полости.** Применяется при неэффективности повторных плевральных пункций, наличии пиопневмоторакса или бронхоплеврального свища для постоянной эвакуации экссудата.

Хирургическое лечение. При хронической эмпиеме, особенно осложненной бронхиальным свищом, применяется хирургическое лечение, которое заключается в плеврэктомии, декорткации легкого, резекции легкого с бронхиальным свищом.

Определение

Абсцесс легкого – тяжелое неспецифическое воспалительное заболевание легких, сопровождающееся гнойным расплавлением пневмонического инфильтрата с образованием одной или нескольких ограниченных полостей в результате воздействия высоковирулентной бактериальной флоры.

При попадании в легкие анаэробной инфекции развивается еще более тяжелое патологическое состояние – гангрена легкого, сопровождающаяся гнилостным распадом легочной ткани, не склонная к отграничению и нередко угрожающая жизни больного.

В настоящее время абсцесс и гангрена легких объединяются в группу заболеваний под общим названием «инфекционная деструкция легких» или «деструктивные пневмониты».

Эпидемиология

Достаточно полных данных о частоте абсцессов легких до настоящего времени нет. По данным Д. М. Злыдникова, пневмонии осложняются формированием абсцессов легких в 2,4% случаев.

Этиология

Наиболее частыми возбудителями абсцесса легкого являются:

- неспорообразующие анаэробные микроорганизмы. Источник – ротовая полость. Путь заражения – аспирационный.
- факультативные анаэробы: *Clebsiella pneumoniae*, *Proteus*.
- грамотрицательные аэробные бактерии (синегнойная палочка).
- золотистый гемолитический стафилококк.
- вирусная инфекция. Ей в основном отводят роль сопутствующего фактора, ослабляющего защитные силы организма.
- простейшие (амебы), грибы (актиномицеты).

Патогенез

Существует 4 основных механизма проникновения патогенного возбудителя в дыхательные пути:

1. Наиболее важный – бронхогенный (трансбронхиальный). Продвижение микробов по воздухоносным путям при этом может осуществляться: ингаляционным (аэрогенным) путем – с потоком вдыхаемого воздуха и аспирационным – путем попадания в воздухоносные пути инфицированного содержимого из ротовой полости, носоглотки, желудочно-кишечного тракта. Бронхогенный механизм играет наибольшую роль в патогенезе абсцессов легкого.

Небронхогенные абсцессы встречаются реже, носят, как правило, вторичный характер, являясь проявлением или осложнением других инфекционных процессов.

2. Гематогенный путь – проявление так называемого сепсиса с «метастазами» (септикопиемия), или попадание в легочный кровоток инфицированных тромбов из венозной системы (тромбофлебиты). Для гематогенных абсцессов характерны множественность и двусторонность поражения легких.
3. Травмы грудной клетки, проникающие ранения легких.
4. Непосредственное распространение гнойно-деструктивного воспалительного процесса из соседних органов и тканей на легкие (*per continuitatem*) – наблюдается сравнительно реже.

Для реализации инфекционно-некротического процесса необходимо воздействие дополнительных факторов, подавляющих систему противoinфекционной защиты организма (хронический алкоголизм, облучение, тяжелые истощающие заболевания, сахарный диабет, патология иммунной системы и др.).

Патологический процесс начинается с массивной воспалительной инфильтрации легочной ткани. На этом этапе морфологический субстрат трудно отличить от обычной пневмонии. В дальнейшем развивается ишемия вследствие тромбоза ветвей легочной артерии в зоне патологического процесса, некроз и распад легочной ткани с формированием полости, заполненной гноем, который, обладая протеолитическими свойствами, через некоторое время прорывается в бронх, называемый «дренирующим», и выходит наружу через дыхательные пути с кашлем.

Классификация

1. По этиологии:
 - 1.1. Вызванные аэробной микрофлорой.
 - 1.2. Вызванные анаэробной микрофлорой.
 - 1.3. Вызванные смешанной микрофлорой.
 - 1.4. Небактериальные (вызванные простейшими, грибами и др.).
2. По патогенезу:
 - 2.1. Бронхогенные:
 - 2.1.1. Аспирационные.
 - 2.1.2. Постпневмонические.
 - 2.1.3. Обтурационные.
 - 2.2. Гематогенные.
 - 2.3. Травматические.
 - 2.4. Прочего генеза.
3. По локализации:
 - 3.1. Центральные.
 - 3.2. Периферические.
4. По распространенности:
 - 4.1. Абсцесс единичный.
 - 4.2. Абсцессы множественные:
 - 4.2.1. Односторонние.
 - 4.2.2. Двусторонние.
5. По тяжести течения:
 - 5.1. Легкое течение.
 - 5.2. Средней тяжести.
 - 5.3. Тяжелое течение.
 - 5.4. Крайне тяжелое течение.
6. По характеру течения:
 - 6.1. Острый.
 - 6.2. Хронический:
 - 6.2.1. Фаза обострения.
 - 6.2.2. Фаза ремиссии.
7. По наличию осложнений:
 - 7.1. Неосложненный.
 - 7.2. Осложненный:
 - 7.2.1. Эмпиема плевры.
 - 7.2.2. Пиопневмоторакс.
 - 7.2.3. Легочное кровотечение.
 - 7.2.4. Сепсис.
 - 7.2.5. Бактериемический шок.
 - 7.2.6. Легочно-сердечная недостаточность.

Клиническая картина

Болеют преимущественно мужчины, как правило, среднего, трудоспособного возраста (41-50 лет). Клиническое течение абсцесса условно подразделяется на два периода: период инфильтрации легочной ткани (формирования абсцесса) и период вскрытия (прорыва) абсцесса с образованием полости.

Жалобы. Кашель, вначале сухой и мучительный, затем, при прорыве абсцесса, с отхождением одномоментно большого количества гнойной мокроты с неприятным запахом; высокая температура тела, озноб, боли в грудной клетке на стороне поражения, связанные с дыханием и кашлем; одышка, сердцебиение, резкая об-

щая слабость, повышенная потливость, отсутствие аппетита.

Анамнез болезни. Начало заболевания острое, обычно связано с факторами, ослабляющими организм или способствующими аспирации в бронхи жидкого содержимого (алкогольная интоксикация, глубокое переохлаждение организма, осложнения операционного наркоза, эпилептический припадок, тяжелая черепно-мозговая травма и т. д.). Заболевание нередко развивается на фоне хронических неспецифических заболеваний легких, тяжелой респираторной вирусной инфекции.

Анамнез жизни. Играть определенную роль любые факторы, способствующие истощению организма, ослаблению общих и местных защитных сил организма; отрицательные профессиональные факторы (запыленность, загазованность воздуха), неблагоприятные социально-бытовые факторы.

Status praesens. В первый период болезни общее состояние больного от средне- до крайне тяжелого. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-цианотичные. Положение часто пассивное или вынужденное (на больном боку). Температура тела повышена до 39-40° С. Число дыхательных движений до 30 в 1 мин и более; преобладает брюшной тип дыхания. Отмечается тахикардия, артериальная гипотензия. Результаты физического обследования легких в этот период мало отличаются от таковых при массивных пневмониях: усиление голосового дрожания и укорочение перкуторного звука над областью поражения; дыхание в этой зоне в зависимости от проходимости региональных бронхов ослабленное или бронхиальное. Хрипы могут полностью отсутствовать; часто выслушивается шум трения плевры. Отмечается болезненность при пальпации межреберных промежутков в пораженной зоне (симптом Крюкова). Продолжительность этого периода обычно занимает от 3-5 до 7-10 дней.

Переход ко второму периоду заболевания определяется прорывом гнойного содержимого в дренирующий бронх и формированием полости распада в зоне воспалительного инфильтрата. Субъективно состояние больного с этого момента начинает улучшаться, температура тела снижается, уменьшаются симптомы интоксикации. Соответственно меняется и физикальная картина: перкуторный звук над зоной поражения становится тимпаническим, бронхиальное дыхание может приобретать характер амфорического (при больших полостях); появляются обильные разнокалиберные влажные хрипы. Все эти симптомы при своевременном лечении быстро угасают.

Параклинические методы исследования

Общий анализ крови: лейкоцитоз с выраженным палочкоядерным сдвигом лейкоцитарной формулы влево, ускоренная СОЭ. При тяжелом течении появляется токсическая зернистость нейтрофилов, развивается гипохромная анемия, лимфопения.

Биохимический анализ крови: гипо- и диспротеинемия со снижением уровня альбуминов и повышением α_2 - и γ -глобулинов крови; увеличение концентрации сиаловых кислот, серомукоида, гаптоглобина, фибриногена; обнаруживается С-реактивный белок.

Общий анализ мочи: могут наблюдаться умеренная альбуминурия, цилиндрурия как проявления токсического поражения почек.

Общий анализ мокроты: гнойная, при длительном стоянии разделяется на 3 слоя: гнойный, серозный и слизистый. При микроскопическом исследовании обнаруживается большое количество лейкоцитов, эластические волокна, обрывки легочной ткани, кристаллы холестерина, жирных кислот.

Микробиологическое исследование мокроты (бактериоскопия, посев на питательные среды) позволяет выявить и идентифицировать возбудителя (возбудителей), а также определить их чувствительность к антибактериальным препаратам.

Рентгенологическое исследование легких: в первый период рентгенкартина мало отличается от таковой при распространенных пневмониях; после вскрытия абсцесса и элиминации гнойного содержимого на месте инфильтрации определяется полость с толстыми стенками, нечетким наружным контуром и горизонтальным уровнем жидкости.

Течение

При благоприятном течении процесса полость очищается от гноя, спадается и облитерируется, приводя к выздоровлению больного. Исходом заболевания является формирование на месте абсцесса локального пневмосклероза.

В ряде случаев, особенно при больших размерах, полость не спадается, стенки ее подвергаются склерозированию и формируется кистоподобная полость как одна из форм выздоровления.

При непроходимости дренирующих бронхов гнойно-деструктивный процесс приобретает тяжелое прогрессирующее течение, распространяется на соседние участки легочной ткани с последующим прорывом в плевральную полость (эмпиема плевры, пиопневмоторакс), средостение (гнойный медиастинит), что может привести к летальному исходу.

В ряде случаев абсцесс легкого может приобретать хроническое течение с периодами обострений и более или менее длительных ремиссий.

Лечение

Лечение должно осуществляться в специализированных отделениях. В его основе лежит интенсивная терапия с применением методов «малой хирургии» и эндоскопии. При неэффективности консервативного лечения показано хирургическое вмешательство (как правило, резекция легкого или пульмонэктомия).

Лечебный комплекс включает следующие основные направления:

1. Антибактериальная терапия антибиотиками широкого спектра действия в достаточно больших дозах с учетом чувствительности выявленных возбудителей. Выбор антибиотикотерапии:

Препараты выбора: амоксициллин/клавуланат или ампициллин/сульбактам в/в; бензилпенициллин в/в, затем амоксициллин внутрь (ступенчатая терапия); бензилпенициллин + метронидазол в/в, затем амоксициллин + метронидазол внутрь (ступенчатая терапия).

Альтернативные препараты: линкосамиды + аминогликозиды II-III поколения; фторхинолоны + метронидазол; карбапенемы.

Длительность антибиотикотерапии определяется индивидуально.

2. Дезинтоксикационная терапия методом массивных внутривенных инфузий (однотипная плазма, белковые кровезаменители, полиглюкин, глюкоза и др.); гемосорбция, плазмаферез.
3. Обеспечение оптимального дренирования полости абсцесса (постуральный дренаж, лечебные бронхоскопии, микротрахеостомия, введение муколитиков, эуфиллина и др.).
4. Оксигенотерапия – при наличии признаков артериальной гипоксемии.
5. Коррекция иммунологической реактивности организма:
 - пассивная иммунотерапия: нативная и антистафилококковая плазма, антистафилококковый и противокоревой γ -глобулин, человеческий γ -глобулин и др.
 - иммуномодулирующая терапия: нуклеинат натрия, левамизол, пентоксил, метилурацил, Т-активин, тималин.
6. Общеукрепляющая терапия: высококалорийное питание с большим количеством белков, парентеральное введение витаминов, белковых кровезаменителей (аминокровин, альбумин, гидролизат казеина и др.).
7. Симптоматическая терапия: жаропонижающие, обезболивающие и другие средства по индивидуальным показаниям.

Определение

Легочное сердце — это клинический синдром, характеризующийся увеличением правого желудочка вследствие артериальной легочной гипертензии при нарушении функции легких.

Эпидемиология

Существует мало достоверных данных о распространенности хронического легочного сердца. У лиц в возрасте старше 50 лет ЛС является наиболее частой патологией сердца после коронарной болезни сердца и артериальной гипертензии.

В большинстве случаев ЛС — следствие обструктивных заболеваний легочных путей и легочной гипертензии.

В тех регионах, где широко распространено табакокурение и высока степень загрязнения воздуха, выше частота хронических бронхитов и эмфиземы, ЛС может составлять до 25% от всех заболеваний сердца.

Мужчины болеют чаще, чем женщины, в основном вследствие более тесного контакта с дыхательными ядами, включая курение.

Этиология

Развитию ЛС всегда предшествует легочная гипертензия. На практике термин ЛС употребляют как синоним заболевания сердца, связанного с легочной гипертензией даже тогда, когда причиной перегрузки правого желудочка наряду с этим служат гипоксемия и полицитемия.

Однако, прежде чем ставить диагноз ЛС, следует исключить первичные заболевания левого сердца и врожденную патологию сердца.

Причины легочной гипертензии. (Р. Harris, D. Heath, 1977 г.; А. В. Сумароков, В. С. Моисеев, 1996 г.).

I. Заболевания сердца и крупных сосудов.

1. Внутрисердечный шунт слева направо:
 - 1.1. Врожденный (дефект межпредсердной или межжелудочковой перегородки).
 - 1.2. Приобретенный (разрыв межжелудочковой перегородки при ИМ).
2. Периферический стеноз легочной артерии.

3. Левопредсердная гипертензия — пороки митрального клапана, хроническая левожелудочковая недостаточность, миксома предсердия.

II. Заболевания паренхимы легких.

1. Хронический бронхит (с дыхательной недостаточностью обструктивного типа).
2. Диффузный пневмосклероз (с дыхательной недостаточностью рестриктивного типа).
3. Пневмониты при диффузных заболеваниях соединительной ткани (склеродермия, ревматоидная болезнь), а также изолированные (фиброзирующий альвеолит).
4. Состояние после резекции легкого.

III. Гиповентиляция различного происхождения.

1. Ожирение (синдром Пиквика).
2. Деформация грудной клетки (кифосколиоз).
3. Нервно-мышечные расстройства (повреждение дыхательного центра, полиомиелит, миастения).
4. Обструкция верхних дыхательных путей.

IV. Рецидивирующая эмболия сосудов легких.

1. Тромбоэмболия.
2. Шистосомоз.
3. Опухоли различной локализации.

V. Хроническая гипоксия у жителей высокогорья.

VI. Первичная легочная гипертензия.

Классификация

I. По темпам развития ЛС различают:

1. Острое легочное сердце — это дилатация правого сердца, последовавшая за острой эмболизацией легких — развивается за несколько часов или дней.
2. Хроническое легочное сердце — формируется на фоне многолетнего нарушения функции легких.

II. В развитии ХЛС выделяют три стадии:

I стадия — доклиническая — характеризуется транзиторной легочной гипертензией;

II стадия — стадия стабильной легочной гипертензии — характеризуется признаками гипертрофии правого желудочка и отсутствием недостаточности кровообращения — стадия компенсированного ЛС;

III стадия — стадия стабильной легочной гипертензии с недостаточностью кровообращения — стадия декомпенсированного ЛС — наступает со времени появления первых симптомов правожелудочковой недостаточности кровообращения.

Патогенез

Развитию ЛС всегда предшествует легочная гипертензия. Хотя высокий сердечный выброс, тахикардия, увеличенный объем крови могут вносить вклад в развитие легочной гипертензии, все же основную роль в патогенезе легочной гипертензии играет перегрузка правого желудочка вследствие увеличенного сопротивления легочному кровотоку на уровне мелких мышечных артерий и артериол.

В норме артериальное давление малого круга кровообращения:

- систолическое – 26-30 мм рт. ст.
- диастолическое – 8-9 мм рт. ст.
- среднее – 13-19 мм рт. ст.

Патогенетические механизмы при хронической легочной гипертензии и ЛС:

I. Первичные механизмы.

1. Анатомическое увеличение легочного сосудистого сопротивления – возникает вследствие облитерации, обструкции, уменьшения и уплотнения легочного сосудистого дерева. Примеры:
 - сосудистые заболевания – первичная легочная гипертензия, повторные легочные эмболии;
 - внесосудистые заболевания – диффузная интерстициальная болезнь, фиброзирующий альвеолит, пневмокониоз.
2. Вазомоторное увеличение легочного сосудистого сопротивления – легочная вазоконстрикция вследствие гипоксии и ацидоза. Примеры:
 - общая альвеолярная гиповентиляция при нормальных легких;
 - нарушение экскурсии грудной клетки (нейромышечные заболевания, ожирение, кифосколиоз);
 - уменьшение вентиляционного движения (первичная альвеолярная гиповентиляция, сон, гиперкапния);
3. Комбинированная анатомическая рестрикция и вазомоторная рестрикция – комбинация обструкции легочного сосудистого дерева с легочной вазоконстрикцией. Примеры:
 - общая альвеолярная гиповентиляция с измененными легкими: хронические обструктивные заболевания легких, муковисцидоз.

II. Вторичные механизмы.

1. Увеличение сердечного выброса – из-за повышения скорости метаболизма, острой гипоксии. Примеры:
 - активность в течение дня, ОРВИ.
2. Повышение вязкости крови из-за вторичной полицитемии. Примеры:
 - хроническая гипоксия.
3. Тахикардия – из-за усиления гипоксии. Примеры:
 - сердечная недостаточность.

III. Механизмы легочной гипертензии при ХОБЛ.

Причиной развития и становления ЛАГ у больных ХОБЛ является не один фактор, а комбинация нескольких факторов, оказывающих активное или пассивное влияние на легочную гемодинамику:

1. Артериальная гипоксемия.

Основной причиной ЛАГ у больных ХОБЛ является артериальная гипоксемия. Впервые роль альвеолярной гипоксии в развитии легочной вазоконстрикции была показана в 1946 г. U. Von Euler и G. Lijstrand. Сегодня доказана обратная зависимость между тяжестью ЛАГ и степенью артериальной гипоксемии. Кроме того, прогрессирование гипоксемии у больных с хроническими заболеваниями легких почти всегда сопровождается нарастанием ЛАГ. Ингаляция кислорода у больных ХОБЛ с ЛАГ приводит к снижению уровня давления в легочной артерии, но не к нормализации его, что говорит в пользу существования других причин ЛАГ.

2. Гиперкапния и ацидоз.

Другие нарушения газообмена, такие как гиперкапния (повышение $p\text{aCO}_2$) и ацидоз, также приводят к развитию ЛАГ. Предполагается, что в основе повышения давления в легочной артерии в данном случае лежит не прямая вазоконстрикция, а повышение сердечного выброса.

3. *Полицитемия*, являющаяся следствием хронической артериальной гипоксемии, также является независимым от гипоксемии фактором, приводящим к повышению $P_{\text{ра}}$ и легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) у больных ХОБЛ.

4. Эндотелий.

В последние годы активно обсуждается роль эндотелия легочных сосудов при ЛАГ различного генеза. Хроническая гипоксемия приводит к повреждению сосудистого эндотелия, что сопровождается снижением продукции эндогенных релаксирующих факторов, в том числе простациклина PGI_2 , простагландина PGE_2 и оксида азота (NO). Особое значение в генезе ЛАГ у больных ХОБЛ придается недостаточности высвобождения NO. Во-первых, эндотелий-зависимая вазорелаксация при ХОБЛ заметно нарушена; во-вторых, ингибирование NO-синтазы потенцирует вазоконстрикторный эффект гипоксемии, что говорит о защитной роли NO в предотвращении избыточной гипоксемии. Развитие хронической ЛАГ у больных ХОБЛ практически всегда ассоциировано с развитием структурных изменений сосудистого русла – ремоделированием легочных сосудов, характеризующимся пролиферацией меди, пролиферацией и миграцией гладкомышечных клеток в интиму, фиброэластозом интимы, утолщением адвентиции.

5. Капиллярное русло.

К другим структурным факторам, ведущим к развитию ЛАГ при ХОБЛ, относятся сокращение площади капиллярного русла, сопровождающее деструкцию паренхимы легких, что характерно для эмфиземы; компрессия легочных сосудов в результате выраженной легочной гиперинфляции (эффект создания зон Веста II), что также наблюдается при тяжелой эмфиземе.

6. Внутригрудное давление.

Необходимо обратить внимание еще на одну причину ЛАГ у больных с обструктивными заболеваниями

дыхательных путей – высокую амплитуду отрицательного инспираторного внутригрудного давления, которая имеет выраженные гемодинамические последствия, в том числе приводящие и к повышению давления в легочной артерии.

Клиническая картина

I. Клиника острого легочного сердца (клиника тромбоэмболии легочной артерии):

Наиболее характерным признаком является внезапное появление одышки, цианоза, тахикардии. Боль в грудной клетке и кровохарканье возникает только в связи с инфарктом легкого. Боль в области сердца близка по характеру к ангинозной и обычно длительна.

Одышка и боль в грудной клетке имеются у 80% больных, кашель и кровохарканье у половины больных с ТЭЛА. Иногда бывает кратковременная потеря сознания.

При обследовании больного обнаруживают учащенное дыхание. При аускультации – определяют крепитацию, позже шум трения плевры.

При исследовании сердца находят тахикардию, у половины больных акцент второго тона над легочной артерией, иногда раздвоение второго тона. Могут быть нарушения сердечного ритма – экстрасистолия, пароксизмы мерцания предсердий.

Для диагностики ТЭЛА и острого ЛС важное значение имеет обнаружение тромбоза глубоких вен нижних конечностей.

Легочная тромбоэмболия может проявляться болью в животе как ведущим симптомом. Эта боль бывает настолько сильной, что заставляет подозревать острый живот. ТЭЛА следует подозревать в определенных клинических ситуациях по таким косвенным признакам, как внезапное начало аритмии сердца, неожиданное быстрое прогрессирование сердечной недостаточности, ухудшение состояния больного с хроническим обструктивным заболеванием легкого при выраженной гипервентиляции, которая часто расценивается как психическая.

ЭКГ изменена у 85% больных: появление глубоких зубцов S_1 и Q_{III} , возникновение блокады правой ножки пучка Гисса, увеличение зубца P_{II-III} ($P_{pulmonale}$). Возможны частая экстрасистолия, изменение зубца Т в отведениях I-II, V_{1-III} . Однако у части больных существенных изменений на ЭКГ нет или их можно выявить при регистрации в динамике.

Рентгенологически может быть обнаружен инфильтрат в легком, затем плевральный выпот при инфаркте легкого.

В крови находят артериальную гипоксемию, гипоканию и респираторный алкалоз.

Уточнению диагноза помогает перфузионная радионуклеидная сцинтиграфия с помощью альбумина, меченного ^{99m}Tc .

При лабораторном исследовании возможно повышение лактатдегидрогеназы и билирубина при нормальном уровне трансаминаз, что позволяет отличить ТЭЛА от ИМ.

Лечение тромбоэмболии легочной артерии:

- постельный режим;
- мочегонные препараты: лазикс 4-8 мл 1% раствора в/в;
- при выраженной одышке промедол 1мл 2% раствора;
- оксигенотерапия;
- эуфиллин 10 мл 2,4% раствора в/в;
- сердечные гликозиды 1 мл 0,006% коргликона в/в на 20 мл 40% глюкозы;
- при снижении АД 2-4 мл кордиамина подкожно или в/в;
- при болях – нейролептанальгезия;
- при установлении диагноза ТЭЛА незамедлительно вводят фибринолитики 1,5-2, 0 млн. ЕД стрептокиназы в сутки;
- гепаринотерапия 15-20 тыс. ЕД в/в струйно одномоментно, далее по 5-7,5 тыс. ЕД в/м каждые 4 часа.

Клиника хронического легочного сердца

I стадия – доклиническая – стадия транзиторной легочной гипертензии.

Клинические и рентгенологические признаки этой стадии отсутствуют. Изменения ЭКГ при первой стадии ЛС отличаются непостоянством и исчезают при проведении адекватной терапии.

II стадия – стадия компенсированного легочного сердца – стадия стабильной легочной гипертензии.

Характеризуется одышкой при привычной физической нагрузке, повышенной утомляемостью, слабостью, склонностью к тахикардии.

Акроцианоз, усиленный сердечный толчок, увеличение правой границы сердечной тупости, акцент II тона над легочной артерией.

Ранние признаки легочной гипертензии могут быть обнаружены на рентгенограмме грудной клетки в виде расширения легочной артерии и ее главных ветвей.

С помощью ЭхоКГ можно обнаружить гипертрофию ПЖ, расширение ствола легочной артерии. Допплер-ЭхоКГ позволяет измерить давление в ЛА.

По ЭКГ – признаки перегрузки, и гипертрофии правых отделов сердца.

Достоверная диагностика легочной гипертензии возможна при ангиокардиографии и катетеризации полостей сердца.

III стадия – стадия декомпенсированного легочного сердца.

Более выраженная одышка, которая становится постоянной. Прогрессирует слабость, утомляемость. Появляются сонливость, головная боль, боль в области сердца.

Характерен диффузный цианоз, набухание шейных вен, постоянная тахикардия, никтурия, увеличение печени, периферические отеки.

Для этой стадии характерны резко выраженные изменения центральной гемодинамики.

Рентгенологически определяется гипертрофия и дилатация ПЖ.

По ЭКГ – признаки гипертрофии и перегрузки правых отделов сердца.

ЭхоКГ регистрирует дилатацию правых отделов сердца, нарушение движения клапана легочного ствола.

По доплер-ЭхоКГ – существенное повышение систолического давления в легочном стволе, усиление недостаточности трикуспидального клапана.

Лечение хронического легочного сердца:

Зачем необходима терапия при легочной гипертензии у больных ХОБЛ?

Легочная гипертензия у больных ХОБЛ обычно характеризуется как легкая, умеренная. У большинства больных $P_{ра}$ обычно находится в пределах 25-36 мм рт. ст., т. е. значительно ниже уровней $P_{ра}$ при первичной ЛАГ, хронической тромбоэмболической ЛАГ или при ЛАГ у больных с митральными пороками сердца, где $P_{ра}$ часто превышает 50 мм рт. ст. Поэтому часто возникает вопрос о целесообразности терапии ЛАГ у больных ХОБЛ.

Однако уровень давления в легочной артерии может значительно повышаться у больных ХОБЛ во время обострения заболевания, во время сна и во время физической нагрузки. Наиболее вероятным механизмом такого повышения является неспособность легочных сосудов с низким комплаенсом (податливостью) справиться с такими факторами, как повышение легочного кровотока, увеличение трансмурального давления. У больных ХОБЛ уровень $P_{ра}$, как правило, тесно связан с изменениями оксигенации артериальной крови. Во время обострения ХОБЛ происходит снижение $раО_2$ и резкое повышение уровня $P_{ра}$.

Частые и значительные повышения $P_{ра}$ со временем могут привести к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности (СН).

ЛАГ является одним из важнейших факторов прогноза больных ХОБЛ. В многочисленных исследованиях была показана прогностическая значимость таких факторов, как дисфункция правого желудочка, $P_{ра}$ и легочное сосудистое сопротивление. Пятилетняя выживаемость больных ХОБЛ после появления периферических отеков составляет лишь 27- 33%. По совокупным данным, полученным на основании нескольких долгосрочных исследований, летальность больных ХОБЛ тесно связана со степенью повышения $P_{ра}$: при уровне $P_{ра}$ 20-30 мм рт. ст. 4-5-летняя выживаемость пациентов составляет 70-90%, при значениях $P_{ра}$ 30-50 мм рт. ст. – 30 %, а при тяжелой ЛАГ ($P_{ра}$ более 50 мм рт. ст.) 5-летняя выживаемость больных практически равна нулю.

Уровень давления в ЛА является не только фактором прогноза, но и фактором – предиктором госпитализации больных ХОБЛ. Важное значение сегодня придается выявлению группы наиболее уязвимых больных, нуждающихся в проведении агрессивной терапии, т. е.

активная коррекция ЛАГ у больных ХОБЛ может значительно улучшить их функциональный статус и снизить частоту госпитализаций в стационар.

Методы терапии легочной гипертензии

Медикаментозная терапия

Медикаментозная терапия при вторичных ЛАГ должна быть направлена прежде всего на терапию основного заболевания, т. е. у больных ХОБЛ необходимо использовать в полном объеме все средства для максимального улучшения бронхиальной проходимости, оптимизации показателей газообмена и контроля за воспалением дыхательных путей. К числу основных препаратов для терапии больных ХОБЛ относятся антихолинэргические препараты, β_2 -агонисты, теофиллины, ингаляционные глюкокортикостероиды; при развитии обострений заболевания используются антибиотики. Интересно отметить, что β_2 -агонисты и теофиллины, кроме бронхорасширяющего эффекта, обладают умеренным действием на сосуды малого круга кровообращения, т. е. способны снизить $P_{ра}$ и ЛСС, а также увеличить фракцию выброса правого желудочка у больных ХОБЛ.

Предпринималось множество попыток найти оптимальный вазодилататор, снижающий ЛАГ у пациентов с ХОБЛ. Для этой цели предлагалось использовать блокаторы кальциевых каналов, празозин, нитраты и гидралазин. Несмотря на то, что в некоторых краткосрочных исследованиях была показана способность данных препаратов улучшать показатели легочной гемодинамики, данных об их положительном действии в течение длительного времени (более 3-6 месяцев) практически нет. Однако серьезные побочные эффекты вазодилататоров ограничивают их использование у больных ХОБЛ. Основным побочным эффектом является усугубление артериальной гипоксемии, связанной с вазодилатацией легочных сосудов в плохо перфузируемых зонах легких. Все вазодилататоры неселективны, вследствие чего воздействуют как на легочное, так и на системное кровообращение, вызывая в итоге системную гипотензию и тахикардию. Эффективность ИАПФ у больных ХОБЛ также не была подтверждена в продолжительных плацебо-контролируемых исследованиях.

Эффективность сердечных гликозидов у больных ХОБЛ и легочным сердцем была показана только при наличии сочетанной патологии левого желудочка. Сердечные гликозиды могут также быть полезны при развитии у больных мерцательной аритмии. Необходимо помнить, что у больных ХОБЛ в условиях гипоксемии и приема β_2 -агонистов риск развития дигиталисной интоксикации значительно повышен.

Уменьшение внутрисосудистого объема жидкости может привести к улучшению легочной гемодинамики, газообмена и клинических симптомов у больных ХОБЛ с ЛАГ и легочным сердцем. Для этих целей обычно используют терапию диуретиками. Диуретики сле-

дует назначать осторожно, с небольших доз, так как при развитии правожелудочковой недостаточности сердечный выброс больше зависит от преднагрузки, и, следовательно, чрезмерное сокращение внутрисосудистого объема жидкости может привести к уменьшению объема наполнения правого желудочка и снижению сердечного выброса. Простым методом для оценки внутрисосудистого объема может быть контроль концентрации мочевины и креатинина крови. Стабильные значения данных параметров говорят о сохранности перфузии почек и других органов. С другой стороны, ухудшение этих показателей требует сокращения терапии диуретиками. Другим серьезным побочным эффектом мочегонной терапии является метаболический алкалоз, который у больных ХОБЛ с дыхательной недостаточностью может приводить к угнетению активности дыхательного центра и ухудшению показателей газообмена. Следует помнить о повышенном риске развития гипокалиемии у больных, получающих одновременно терапию диуретиками и β_2 -агонистами или теофиллинами.

Флеботомия (кровопускание) также является эффективным методом для уменьшения объема внутрисосудистой жидкости и вязкости крови. Флеботомия может привести к снижению давления в легочной артерии, повышению толерантности больных к физическим нагрузкам и улучшению нейропсихического статуса больных. Показанием к проведению флеботомии является повышение гематокрита выше 65-70%. Целью процедуры является снижение этого показателя до уровня ниже 50%.

Длительная терапия кислородом

Альвеолярная гипоксия играет главную роль в развитии ЛАГ у больных, поэтому коррекция гипоксии с помощью кислорода является наиболее патофизиологически обоснованным методом терапии ЛАГ. В отличие от некоторых неотложных состояний (обострение ХОБЛ, травма, пневмония, отек легких), использование кислорода у больных с хронической гипоксемией должно быть постоянным, длительным и, как правило, проводиться в домашних условиях, поэтому такая форма O_2 -терапии называется длительной кислородотерапией (ДКТ). Концепция проведения ДКТ была впервые предложена в 1922 г. известным американским пульмонологом Alvin Varach, однако более широкое распространение ДКТ получила лишь в 70-х гг. Длительная кислородотерапия на сегодняшний день является единственным методом терапии, способным снизить летальность ХОБЛ. У больных ХОБЛ с развившейся гипоксемией ДКТ способна продлить жизнь пациента на 6-7 лет.

В настоящее время по поводу наиболее вероятных причин благоприятного влияния ДКТ на выживаемость больных с хронической дыхательной недостаточностью высказываются следующие гипотезы (не исключающие друг друга!):

1. Кислородотерапия повышает содержание кислорода в артериальной крови, приводя к увеличению доставки O_2 к сердцу, головному мозгу и другим жизненно важным органам.
2. Кислородотерапия уменьшает легочную вазоконстрикцию и ЛСС, вследствие чего повышается ударный объем и сердечный выброс, уменьшается почечная вазоконстрикция и возрастает почечная экскреция натрия.

Подтверждением второй гипотезы является способность ДКТ вызывать обратное развитие или предотвращение прогрессирования ЛАГ у больных ХОБЛ, что также было убедительно показано в нескольких клинических исследованиях. Так, одно из исследований показало, что ДКТ приводит к небольшому снижению давления в легочной артерии в течение первых 2 лет, однако затем значения ЛАГ приходят к исходному уровню и стабилизируются на этих значениях. Интересной находкой данного исследования явилось повышение сердечного выброса во время проведения ДКТ, что может отражать улучшение функции правого желудочка. Несмотря на то, что ДКТ, проводимая в течение 6 лет, не снизила, а лишь стабилизировала значение легочного давления, данный эффект ДКТ следует также расценивать, как положительный результат, поскольку при отсутствии кислородотерапии следовало бы ожидать ежегодный прирост давления около 1,5-2,8 мм рт. ст. Возможным объяснением отсутствия уменьшения ЛАГ являются уже существующие структурные изменения стенки сосудов.

К другим благоприятным физиологическим и клиническим эффектам ДКТ относятся: уменьшение диспноэ и повышение толерантности к физическим нагрузкам, снижение уровня гематокрита, улучшение функции и метаболизма дыхательных мышц, улучшение нейропсихологического статуса пациентов, снижение частоты госпитализации больных.

Задачей кислородотерапии является коррекция гипоксемии и достижение значений $paO_2 > 60$ мм рт. ст. и сатурации артериальной крови (saO_2) $> 90\%$. Считается оптимальным поддержание paO_2 в пределах 60-65 мм рт. ст. Благодаря синусовидной форме кривой диссоциации оксигемоглобина повышение paO_2 более 60 мм рт. ст. приводит лишь к незначительному увеличению saO_2 и содержания O_2 в артериальной крови (caO_2), однако может приводить к ретенции углекислоты. Следует подчеркнуть, что наличие клинических признаков легочного сердца предполагает более раннее назначение ДКТ.

ДКТ не показана больным с умеренной гипоксемией ($PaO_2 > 60$ мм рт. ст.). Данное положение основано на данных рандомизированного контролируемого исследования D. Gorecka и соавторами, во время которого в ходе 3-летнего наблюдения за 135 больными ХОБЛ с умеренной гипоксемией не было выявлено положительного эффекта ДКС на выживаемость пациентов по сравнению со стандартной терапией.

Перед назначением больным ДКТ необходимо также убедиться, что возможности медикаментозной терапии исчерпаны и максимально возможная терапия не приводит к повышению O_2 выше пограничных значений. Параметры газообмена, на которых основываются показания к ДКТ, должны оцениваться только во время стабильного состояния больных, т. е. через 3-4 недели после обострения ХОБЛ, так как именно такое время требуется для восстановления газообмена и кислородного транспорта после периода ОДН. Большинству больных ХОБЛ достаточно потока O_2 1-2 литра в минуту, хотя у наиболее тяжелых больных поток может быть увеличен и до 4-5 л/мин. На основании данных исследований MRC и NOTT рекомендуется проведение ДКТ не менее 15 часов в сутки. Максимальные перерывы между сеансами O_2 -терапии не должны превышать 2-х часов подряд. В ночное время, при физической нагрузке и при воздушных перелетах пациенты должны увеличивать поток кислорода, в среднем на 1 л/мин по сравнению с оптимальным дневным потоком. Для проведения ДКТ в домашних условиях необходимы автономные и портативные источники кислорода – концентраторы кислорода. В качестве систем для доставки кислорода в дыхательные пути чаще всего используются носовые канюли. Для эффективного лечения необходим полный отказ от курения и других вредных привычек (алкоголь и др.).

Длительная домашняя вентиляция легких

Как уже подчеркивалось ранее, гипоксемия является главной, но не единственной причиной развития ЛАГ у больных ХОБЛ. Важное значение имеют и такие нарушения газообмена, как гиперкапния и респираторный ацидоз. Гиперкапния является маркером снижения вентиляционного резерва при терминальных стадиях легочных заболеваний и также является отрицательным прогностическим фактором для больных ХОБЛ. Уменьшение гиперкапнии наряду с коррекцией гипоксемии может быть более эффективной мерой снижения ЛАГ, и, возможно, может также улучшить выживаемость пациентов. В большинстве случаев ДКТ не приводит к нарастанию гиперкапнии, однако и не ведет к снижению $paCO_2$. Тем не менее, у ряда больных ХОБЛ кислородотерапия может приводить к нарастанию гиперкапнии, особенно во время сна. Ночная гиперкапния изменяет чувствительность дыхательного центра к CO_2 (ресеттинг), приводя к более высокому уровню $paCO_2$ и в дневное время, что имеет негативные последствия для функции сердца, головного мозга и дыхательных мышц. Дисфункция дыхательной мускулатуры в сочетании с высокой резистивной, эластичной и пороговой нагрузкой на аппарат дыхания еще более усугубляет гиперкапнию у больных ХОБЛ. Таким образом, развивается «порочный цикл», разорвать который может только проведение респираторной поддержки (вентиляции легких).

Учитывая, что в основе функциональных изменений у больных ХОБЛ лежат необратимые структурные изменения, респираторная поддержка, как и в случае с ДКТ, должна проводиться длительно, на постоянной основе, в домашних условиях. Длительная домашняя вентиляция легких (ДДВЛ) – метод долговременной респираторной поддержки больных со стабильным течением хронической дыхательной недостаточности (ХДН), не нуждающихся в интенсивной терапии. Впервые метод ДДВЛ у больных ХОБЛ был внедрен в клиническую практику в начале 70-х гг. во Франции, а широкое использование в клинической практике получил в 80-е годы. Задачами домашней вентиляции легких являются: 1) продление жизни больных с ХДН; 2) повышение качества жизни больных с ХДН; 3) улучшение функции аппарата дыхания. Доказанными физиологическими эффектами ДДВЛ у больных ХОБЛ, кроме коррекции гиперкапнии и гипоксемии, являются: уменьшение работы дыхания и разгрузка дыхательных мышц, восстановление чувствительности дыхательного центра к CO_2 , улучшение качества сна. Влияние вентиляции легких на параметры легочной гемодинамики было показано как при краткосрочных, так и при длительных наблюдениях.

Как правило, при проведении ДДВЛ пациенты используют респираторы в ночное время и, возможно, несколько часов в дневное время. Параметры вентиляции обычно подбирают в условиях стационара, а затем проводится регулярное наблюдение за пациентами и обслуживание аппаратуры специалистами на дому. Обычно при проведении ДДВЛ у больных ХОБЛ требуется дополнительная подача кислорода из кислородного концентратора или из резервуаров с жидким кислородом. Критерии дозирования O_2 такие же, как при ДКТ ($paO_2 > 60$ мм рт. ст. и $saO_2 > 90\%$). В домашних условиях используются преимущественно портативные респираторы, регулируемые по объему (PLV 100, Monnal D, Companion 2801 и др.) и регулируемые по давлению (BiPAP S/T-D, Quantum PSV, Nellcor Puritan Bennett 335 и др.). Взаимосвязь респиратор-пациент осуществляется при помощи трахеостом, носовых и лицевых масок.

Масочная неинвазивная вентиляция легких (НВЛ) в течение последнего десятилетия является основным методом ДДВЛ. Чаще всего применяют носовые маски, иногда изготовленные по индивидуальным меркам для больного из силикона, реже используются лицевые маски. Главным достоинством масочной НВЛ является ее неинвазивная природа, что обеспечивает такие преимущества, как снижение числа инфекционных и механических осложнений метода. Самое крупное проспективное исследование по применению домашней масочной НВЛ также было проведено французскими исследователями: за 5-летний период наблюдением было охвачено 276 больных с различными формами гиперкапнической ДН. Во время проведения масочной вентиляции было достигнуто значительное снижение

пребывания больных в стационаре, повышение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение качества сна, субъективное улучшение самочувствия больных, снижение показателей PaCO_2 у пациентов с обструктивными болезнями. Продолжительность жизни также значительно зависела от природы ХДН: у больных ХОБЛ вероятность продолжения ДДВЛ через 36 месяцев терапии составляла 55%, 5-летняя выживаемость у больных, продолжающих ДДВЛ, равнялась 43%.

Исследований, посвященных сравнению эффективности ДДВЛ и ДКТ у больных ХОБЛ, относительно немного. В рандомизированном контролируемом перекрестном исследовании D. Meecham-Jones и соавт. сравнивали влияние терапии ДДВЛ + ДКТ и только ДКТ у 18 больных ХОБЛ, которые последовательно, в течение 3-х месяцев получали тот или иной режим терапии. Больные, получавшие режим ДДВЛ + ДКТ, в сравнении с пациентами группы ДКТ имели лучшие показатели paO_2 , снижение paCO_2 . Кроме того, у них значительно улучшилось качество сна и качество жизни. К настоящему времени получены первые предварительные результаты мультицентрового рандомизированного Европейского исследования, посвященного сравнению выживаемости больных ХОБЛ при терапии ДДВЛ и ДКТ. Выявлено сокращение дней госпитализации в группе ДДВЛ, а также небольшое снижение летальности больных в этой же группе по сравнению с группой ДКТ.

Ингаляционный оксид азота

Оксиду азота (NO) в последние годы посвящено множество публикаций. NO является одним из важнейших медиаторов многих физиологических и патофизиологических процессов в большинстве систем организма: NO регулирует тонус, проницаемость и структуру сосудов, тонус гладких мышц внутренних органов, процессы воспаления и иммунной защиты. Новейшая история исследования NO в медицине начинается с 1980 г., когда R. Furchgott и J. Zawadzki открыли, что для релаксации полосок аорты кролика под действием ацетилхолина требуется интактный эндотелий, который продуцирует эндотелий-зависимый расслабляющий фактор (EDRF, endothelium-derived relaxing factor). Впоследствии были получены доказательства, что EDRF – не что иное, как оксид азота.

Мишенью для ингаляционного NO в организме человека являются гладкомышечные клетки сосудов (артериол и артерий) легких. Проникая через альвеолярную мембрану, NO попадает в эти клетки, повышая тем самым уровень циклического гуанозин-монофосфата, что, в свою очередь, запускает цикл реакций, итогом которых является снижение тонуса гладких мышц сосудов. Далее NO поступает в системный кровоток, где происходит его инактивация в результате связывания с оксигемоглобином и образование конечных продуктов – метгемоглобина и нитратов. Для релаксации гладких мышц сосудов достаточно концентрации NO – 10-10 М.

Впервые ингаляционный NO для терапии ЛАГ был использован в 1991 г J. Перке-Zaba и соавт. В настоящее время ингаляционная терапия NO широко используется для лечения пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, при различных состояниях, сопровождающихся легочной гипертензией, а также при заболеваниях, приводящих к нарушению газообмена, таким как хронические обструктивные болезни легких и интерстициальный легочный фиброз. Целью ингаляционной терапии NO при ХОБЛ является снижение давления в сосудах малого круга кровообращения и обеспечение адекватного газообмена.

В отличие от системных вазодилататоров, ингаляционный NO не только обеспечивает мощный вазодилатирующий эффект, но также обладает и селективным действием на сосуды малого круга, т. е. не действует на системное кровообращение и не вызывает системной гипотензии. В настоящее время ингаляционный NO рассматривается при ЛАГ у больных ХОБЛ не как агент, альтернативный кислороду, а как мощный вазодилататор, способный обеспечить дополнительный благоприятный гемодинамический эффект при добавлении ингаляции NO к кислороду. Преимущество такой комбинации по сравнению с O_2 -терапией у больных ХОБЛ было продемонстрировано в нескольких клинических работах. Полученные результаты позволяют предполагать, что комбинация NO и кислорода у пациентов с ХОБЛ, сочетающейся с легочной гипертензией, может быть серьезной альтернативой традиционной терапии у данной категории пациентов.

ИММУНОКОРРЕКЦИЯ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ И ХРОНИЧЕСКОМ ОБСТРУКТИВНОМ БРОНХИТЕ

Одной из важных особенностей течения аллергопатологии на современном этапе является нередкое сочетание аллергии и вторичной иммунной недостаточности, значительно осложняющей клиническое течение заболеваний аллергического генеза и, в первую очередь, БА.

У больных БА нарушения иммунной системы гетерогенны и затрагивают все ее звенья. Это объясняется различными механизмами развития (экзогенная и эндогенная), а также высокой иммунотропностью препаратов, используемых для лечения заболевания. При тяжелых формах эндогенной БА применение кортикостероидов жизненно необходимо. Четкие показания и схемы применения иммунокорректоров при БА не отработаны, но имеются отдельные работы, указывающие на их эффективность. Использовались тимусные препараты, нуклеинат натрия, левамизол.

При БА тяжелого течения в стадии обострения рекомендуется применять:

Продигиозан – в/м в дозе 0,1-0,2-0,4-0,8-1,0 мл (при хорошей переносимости), курс лечения 4-5 инъекций.

Лейкинферон (природный интерфероноген в сочетании с медиаторами иммунного ответа) в виде аэрозоля 1 раз в день в дозе 10000 МЕ (1 ампула). Курс лечения состоит из 6-8 ингаляционных процедур.

Иммунофан (олигопептидный иммуномодулятор) при бронхообструктивном синдроме назначается по 1 мл 1 раз в 4 дня, на курс 8-10 инъекций.

Паспат (аутолизаты ряда бактерий) – применяется при БА, хроническом бронхите, других аллергических заболеваниях внутрикожно или скарификационно. Дозы и количество инъекций индивидуальны и определяются врачом.

Полиоксидоний – наряду с выраженным иммуномодулирующим эффектом, обладает антиоксидантным, мембраностабилизирующим и антитоксическим действием. Его применение оказалось эффективным в комплексном лечении у больных с atopическими заболеваниями (хронический обструктивный бронхит, atopическая бронхиальная астма), осложненными гнойно-септическим процессом.

Показано благоприятное влияние на течение БА таких иммуностропных препаратов, как иммунал (по 15 капель 3 раза в день в течение месяца), рибомунил, бронхомунил.

Весьма перспективна экстракорпоральная иммунофармакология, когда производится активация диуцифоном, простеноном, эуфиллином *in vitro* клеток регуляторов больных с тяжелой бронхиальной астмой. Ультразвуковые ингаляции гепарином у больных хроническим обструктивным бронхитом и эндогенной БА (по 7-10 ежедневных сеансов), помимо клинического эффекта, вызывают улучшение иммунологического статуса, что позволяет рассматривать их как эффективный метод иммунокоррекции бронхообструктивного синдрома у больных ХОБ и БА. В комплекс иммунореабилитации детей с синдромом бронхиальной обструкции рекомендовано включать бронхомунал, рибомунил, IRS-19, КИП, лизоцим, пиобактериофаг, энтеросорбенты, кальций и УФО крови, иммунал.

Тем не менее, следует иметь ввиду, что базовая терапия бронхиальной астмы сохраняется полностью, она лишь дополняется иммуностропными воздействиями, расширяющими возможности лечения.

ИММУНОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ (НВЗЛ)

Поскольку затяжные, рецидивирующие и хронические заболевания легких являются наиболее частой манифестацией иммунодефицитных состояний (ИДС), либо способствуют их формированию, одним из направлений патогенетической терапии больных с неспецифическими воспалительными заболеваниями легких (НВЗЛ) должна быть иммунореабилитация с иммунотропной коррекцией.

При пневмонии или бронхите в стимуляции иммунитета нет необходимости. Тем не менее, даже у лиц без иммунодефицита после завершения воспалительного процесса, в периоде выздоровления следует применять мягкие стимуляторы растительного происхождения, адаптогены, комплексы витаминов и микроэлементов, способствующие восстановлению иммунной системы.

В первую очередь иммунотропная терапия показана больным с первичными ИДС, при затяжном, плохо поддающемся обычному лечению, течении НВЗЛ, особенно в пожилом возрасте, при наличии фоновых заболеваний с иммунодефицитом, при тяжелом течении пневмонии, гнойных и деструктивных процессах.

Устранение иммунных расстройств позволяет добиться если не полного выздоровления, то устойчивой ремиссии или, как минимум, снижения риска хронизации или утяжеления заболевания.

Принципы проведения иммунотропной терапии при НВЗЛ

1. Иммунотропное лечение НВЗЛ включает *экстраиммунную* терапию, представляющую собой комплекс неспецифических средств и воздействий, направленных на улучшение общего состояния, обмена веществ и снижение антигенной нагрузки; *иммунозаместительную и иммунотропную* (стимулирующую) терапию.
2. Иммунотропная терапия не применяется в качестве монотерапии, самостоятельно, а дополняет этиотропную и патогенетическую, причем назначение антибактериальных препаратов (элиминация возбудителя) в большинстве случаев должна предшествовать иммунотропной.

3. Началом иммунотропного лечения является терапия, направленная на снижение антигенной нагрузки и токсинемии, элиминацию возбудителя: этиотропная терапия, дезинтоксикация и детоксикация (гемосорбция, плазмоферез, плазмоцитоз). С этой же целью используются энтеросорбенты – активированный уголь, смекта, литовит, бентонит, полифепан, препараты морских водорослей и т. д.
4. При тяжелых формах НВЗЛ в остром периоде параллельно этиотропной назначается иммунозаместительная терапия: специфические и неспецифические иммуноглобулины на курс 3-4 введения, полиглобулин, сандоглобулин 0,1-0,4 г/кг в сутки в/в капельно, ежедневно до 8-10 введений; пентаглобулин и интраглобулин, содержащие наряду с IgG повышенное содержание IgM и IgA, свежемороженая плазма (200-300 мл/сут в/в капельно). ВВИГ (в/в вводимые иммуноглобулины) широко применяются за рубежом. В России используется нормальный человеческий иммуноглобулин для в/в введения по 10-25 мл ежедневно или через день.

Формулы расстройств иммунной системы при НВЗЛ (по А. В. Караулову, 1999)

Нозоформа	ФРИС
Пневмония	T, IgM, IgA
Затяжная пневмония	T, B, IgM
Хронический бронхит	T, B, IgA
Бронхиальная астма	T, B, IgA, IgE
Деструкция легких	T, B, IgA

Если установлена или предполагается стафилококковая этиология болезни, показаны трансфузии антистафилококковой, лучше гипериммунной плазмы 250-300 мл в/в капельно, антистафилококкового полиглобулина по 25-75 мл в день в/в капельно, на курс 3-10 трансфузий, а позже, после отмены антибиотиков, и активная иммунизация стафилококковым анатоксином.

5. При наличии острого воспалительного процесса или обострения хронического стимуляция иммунитета нежелательна. Иммунотропная/стимулирующая на-

- значается не ранее 10-15 дня болезни или обострения, после купирования массивной антигенемии и токсикоза. Иммунокоррекция проводится на фоне полноценного белково-витаминного питания, приема витаминов, микро- и макроэлементов. При гипопротемии показано переливание альбумина и других белковых препаратов.
6. При назначении иммунокорригирующей терапии учитывается исходное состояние иммунной системы, которое оценивается на основании данных анамнеза конкретного больного, результатов клинико-лабораторного и иммунологического обследования.
7. Среди препаратов с иммуномодулирующими свойствами, используемых в практическом здравоохранении, выделяют три основных группы:
- препараты микробного происхождения (пирогенал, продигиозан, рибомунил, нуклеинат натрия и др.);
 - препараты эндогенного происхождения: *препараты тимуса* (Т-активин, тималин, тимоптин, тимактид, тимостимулин и др.), *препараты костно-мозгового происхождения* (миелопид), *цитокины* (молграмостин, реаферон и др.);
 - химически чистые синтетические препараты: лечебные – с выявленными иммуномодулирующими свойствами (например, диуцифон, левамизол), аналоги веществ эндогенного происхождения (ликопид, тимоген и др.); собственно синтетические препараты (полиоксидоний и др.).
8. Выбор лечебных средств определяется превалирующим нарушением иммунного статуса и осуществляется после обязательного иммунологического обследования. Необходимо учитывать степень выраженности нарушений, стадию заболевания и фазу патологического процесса. Т, В – соответственно Т-, В-лимфоциты. IgG, IgA, IgM, IgE – соответствующие классы иммуноглобулинов.
9. Максимальная эффективность иммуотропной терапии достигается при использовании препаратов в оптимальных дозах и схемах, с учетом мишени действия избранных корректоров.
10. При назначении иммунных препаратов следует принимать во внимание их возможные побочные действия:
- *дапсон* – гемолиз эритроцитов, анемия, гематурия, головная боль, головокружение, нарушение сна и зрения;
 - *задитен (кетотифен)* – сонливость, слабость, сухость во рту, головные боли, усиление аппетита, проявления сахарного диабета у детей;
 - *интерфероны* – гломерулонефрит, очаговые некрозы и жировая дистрофия печени, агранулоцитоз;
 - *левамизол (декарис)* – при длительном применении индуцирует лейко- и лимфопению, поражение почек, расстройства зрения, аллергию, диспепсиче-
- ские расстройства, головную боль, бессонницу (необходим еженедельный контроль количества лейкоцитов и лимфоцитов у больных); противопоказан в случае развития лейкопении через 10 часов после приема 150 мг препарата;
- *метилурацил (пентоксил)* – аллергические реакции, головные боли, головокружение.
 - *миелопид* – при передозировке головокружение, тошнота, подъем температуры; при парентеральном применении – местная аллергическая реакция; противопоказан беременным с резус-конфликтом;
 - *полисахаридные препараты (пирогенал, продигиозан)* – головная боль, артралгии, миалгии, повышение температуры до 39-40° С с ознобом, невралгические расстройства; противопоказаны при поражении ЦНС, инфаркте миокарда, острой коронарной недостаточности;
 - *тимусные препараты* – кратковременные гипертермические реакции, гиперемия в месте введения;
 - *иммуноглобулины* – повышение температуры, боли в спине, зуд, аллергия.
11. Высокая приспособительная способность иммунной системы, взаимосвязанность ее компонентов, ее многоуровневая организация затрудняют узконаправленное изменение ее функций. Реализация действия большинства иммуотропных препаратов никогда не бывает линейной. Устранение дефицита одного звена может компенсировать стимуляцию другого.
12. Как правило, при лечении НВЗЛ требуется не столько иммуностимуляция или иммуносупрессия в чистом виде, сколько коррекция – исправление нарушенных иммунологических функций. В связи с этим предпочтение следует отдавать иммуномодуляторам, т. е. средствам, которые доводят измененные показатели до нормы независимо от исходных данных и не влияют на нормальные.
13. Многие иммуотропные препараты могут обладать разнонаправленным (амбивалентным) действием на иммунную систему в зависимости от дозы и состояния иммунной системы больного. В связи с этим необходимо проводить предварительный индивидуальный подбор препаратов в тестах *in vitro* с клетками крови больного.
14. При проведении иммунокоррекции сначала для устранения иммунных расстройств рекомендуется назначать «малые иммунокорректоры» – дибазол, кверцетин, пентоксил, метилурацил, аскорбиновую кислоту. При отсутствии должного эффекта следует использовать более активные препараты.
15. В последние годы неплохие результаты получены при использовании экстракорпорально стимулированных моноцитов и лимфоцитов.
16. Имеются данные и о наличии дефекта местного иммунитета при НВЗЛ и о роли сурфактанта легких в регуляции иммунной системы. В связи с этим по-

казано применение препаратов, нормализующих сурфактантную систему и местное применение модуляторов – ингаляционно и эндобронхиально, в виде орошений, капель, полосканий.

17. Иммунокорригирующий эффект вызывает ряд немедикаментозных воздействий. Так, иммуностимуляция характерна для ультразвука, магнитного поля, лазерного облучения, плазмолареза, ультрафиолетового облучения крови, иглорефлексотерапии, электро- и лазеропунктуры, электромагнитного излучения дециметрового и миллиметрового диапазона.
18. Проведение иммунокоррекции требует обязательного динамического наблюдения за состоянием иммунного статуса больного (не реже, чем раз в 2 недели) даже при положительном клиническом эффекте.
19. При проведении повторных курсов иммунокоррекции следует учитывать продолжительность положительного эффекта действия отдельных препаратов (от 30 дней до 6-9 месяцев), а также возможность развития временной толерантности (неотвечаемости) на повторное назначение иммуностимуляторов.
20. Параллельно иммунокорригирующей терапии необходимо проводить лечение и профилактику дисбактериоза, связанного с приемом антибиотиков. Назначаются препараты, способствующие восстановлению микрофлоры кишечника, одновременно стимулирующие иммунитет.
21. При часто рецидивирующих и хронических НВЗЛ в межрецидивный период (не менее двух раз в год) проводится комплекс мероприятий, направленных на поддержание нормальной реактивности орга-

низма больного и предупреждение обострений болезни и тем самым ее прогрессирования. Он включает витаминизацию пищи в весенне-зимние сезоны года, применение фитонцидов, энтеросорбентов, методов и средств, направленных на улучшение бронхиального дренажа, «малых иммуностимуляторов» и, при необходимости, активной иммунокорригирующей терапии (активных иммунокорректоров).

22. Возможно проведение стимуляции специфического иммунитета с помощью стафилококкового анатоксина, бронхомунала (представляющего смесь бактерий – по 1 капсуле в день в течение 10-30 дней).
23. Поскольку факторами, провоцирующими обострение НВЗЛ нередко являются ОРВИ, необходимо проводить профилактику этих заболеваний.

Таким образом, в проведении иммуотропной терапии при НВЗЛ можно выделить следующие этапы:

- элиминация инфекционного агента, купирование антигенемии и токсикоза (этиотропная, дезинтоксикационная, иммунозаместительная терапия) в остром периоде;
- фармакологическая иммунокоррекция/стимуляция с 10-15 дня болезни/обострения под контролем иммунологического обследования;
- при необходимости в периоде поздней реконвалесценции активная иммунизация, вакцинация (стафилококковый анатоксин, бронхомунал и другие вакцины);
- в периоде ремиссии иммунореабилитация и профилактика рецидивов и обострений.

Таблица 1

Ориентировочные схемы применения иммунокорригирующих средств

Препарат	Способ введения	Схема для взрослых	Суточная доза для детей
Стимуляторы Т-лимфоцитов			
Тактивин	Подкожно после 16.00 ч	1, 0-0,1% (100 мкг) 1 раз в сутки в течение 5 дней (или по дням 1-2-3-4-5-7)	50 мкг
Тималин	Внутримышечно	По 5-20 мг 1 раз в сутки после 16.00 в течение 3-10 дней – 1-2 мг	До 1 года – 1 мг, 1-3 года
Тимоген	Внутримышечно после 16.00 ч Местно (нос, глаза, горло)	1,0- 0,01% (100 мкг) 1 раз в сутки в течение 3-10 дней До 1 мл в сутки	50 мг 50 мг
Тимоптин	Подкожно после 16.00 ч	По 100 мкг в день 4-5 инъекций с 4-дневным интервалом	
Вилозен	Местно (в нос, ингаляции)	По 20 мг в день в течение 14-20 дней	После 7 лет 10 мг в день
Декарис	Per os	По 150 мг 1-3 раза в неделю (или через день) до 1 месяца	50 мг
Диуцифон	Per os	По 100 мг (1 табл.) 3 раза в день в течение 3 дней, через 3-4 дня повторить (до 20 табл. на курс)	

Продолжение таблицы 1

Препарат	Способ введения	Схема для взрослых	Суточная доза для детей
Нуклеинат натрия	Per os	По 200 мг 2 раза в день до 1 месяца (обычно 2-3 недели)	200-300 мг
Иммунофан	Подкожно Внутримышечно	По 1 мл 1 раз в сутки в течение 7-10 дней (при гнойно-септических состояниях), либо по 1 мл 1 раз в 4 дня, на курс 7-10 инъекций	
Цинка ацетат	Per os	По 10 мг 2 раза в день, до 1 месяца	5 мг
Спленин	Внутримышечно	По 2 мл ежедневно в течение 10 дней	
Стимуляторы β-лимфоцитов			
Миелопид	Подкожно	По 3-6 мг ежедневно в течение 3-5 дней или 1 раз в день 3 раза в неделю (не более 5)	У детей не применяют Противопоказан беременным
Продигиозан	Внутримышечно	1 раз каждые 4-7 дней, начиная с 0,2 мл (0,005%). При каждой инъекции доза увеличивается на 0,1 мл.	0,1-0,4 мл
Пирогенал	Внутримышечно	Всего 3-6 инъекций 0,5 мл (100 МПД) 1 раз в день через день или через 2-3 дня (3-10 инъекций на курс)	0,25 мл
Ликопид	Per os	1 мг (в остром периоде), 10 мг (при затяжном и хроническом течении) в течение 10 дней	
Полиоксидоний	Подкожно Внутримышечно	6-12 мг 1 раз в 3 дня курсом 5-10 инъекций	3 мг
Стимуляторы фагоцитоза			
Нуклеинат натрия	См. выше		
Метилурацил	Per os	По 500 мг 3-4 раза в день (стимулирует также Т- и В-лимфоциты) (30-40 дней)	До 1 года – 50 мг, 1-3 года – 100 мг, 3-8 лет – 250 мг, старше 8 лет – 250-500 мг
Иммунофан	См. выше		
Полиоксидоний	См. выше		
Стимуляторы эндогенного интерферона			
Дибазол	Per os	По 20 мг 3 раза в день или по 20 мг 1 раз в день для профилактики ОРВИ	До 1 года – 1 мг, 1-3 года – 2 мг, после 3 лет – 10-20 мг
Арбидол	Per os	По 200 мг 3 раза в день 5-7 дней	1-3 года – 25 мг, 3-7 лет – 50 мг, 7-14 лет – 100 мг

Противомикробные препараты – это, видимо, наиболее часто используемые в клинической практике лекарства. При использовании их главным ориентиром для врача является вид *предполагаемого возбудителя*.

Хотя из огромного количества бактерий, окружающих человека (35 групп по Определителю бактерий (Берджи) Американского бактериологического общества) лишь 9 групп потенциально патогенны, число патогенов все же очень велико. Большинство из них, однако, проявляют эти свойства лишь в условиях снижения иммунитета.

В первые дни или часы (в зависимости от современности оборудования бактериологической лаборатории) о возбудителе судят, исходя из клинического диагноза (связанного с предполагаемым бактериологическим). Например, при диагнозе пневмонии у новорожденных в качестве этиологического фактора предполагают стафилококк, вирус, грамотрицательные бактерии, у детей старшего возраста – пневмококк, у молодых, впервые заболевших – пневмококк, микоплазму, у ослабленных лиц, заболевших в стационаре – клебсиеллы, другую условно-патогенную флору. Клинический диагноз дифтерии, скарлатины, брюшного тифа и т. п., разумеется, указывает на возбудителя однозначно.

Впоследствии непосредственно ориентируются на прямые результаты бактериологического исследования с оценкой чувствительности флоры больного к антибиотикам. Вместе с тем клиническая эффективность препарата остается ведущим ориентиром.

Большинство наших лабораторий предоставляют такие результаты лишь на 5-7 день после посева (автоматические системы типа СЕНСИТИР, МИКРОСКАН и т. п. могут резко ускорить процедуру). Поэтому нередко пытаются получить хотя бы ориентировочную информацию с помощью прямой бактериоскопии после окраски по Граму (грамположительные диплококки – пневмококки, цепочки – стрептококки, грозди – стафилококки, короткие грамотрицательные (розовые) палочки – гемофильные, грамотрицательные – клебсиеллы, кишечная флора).

К сожалению, показано, что при этом методе ложно-положительные результаты встречаются в 80% случаев, ложно-отрицательные – в 40%.

Бактериологическое исследование имеет *свои проблемы*: отсутствие материала для посева, технические ошибки лаборатории, наличие смешанной флоры, изменение чувствительности микробов к антибиотикам в процессе лечения (чаще – у синегнойной палочки). При сепсисе, в частности, посев может не дать роста, если кровь берут на фоне массивной химиотерапии, не в фазе наименьшей концентрации антибиотиков, без учета выраженности бактериемии (наибольшая – в начале повышения температуры).

Нередко антибиотики, проявившие активность *in vitro*, у больного действуют слабо, т. к. микробы выживают под биопленками на дренажах, катетерах и вновь начинают размножаться.

Тем не менее, в основе клинической классификации антибиотиков лежит именно «бактериологический» ориентир. При этом выделяют:

- препараты, преимущественно влияющие на грамположительную флору;
- препараты, преимущественно влияющие на грамотрицательную флору;
- препараты широкого спектра действия.

Внутри каждой подгруппы выделяют препараты с преимущественным влиянием на аэробную или анаэробную флору. Следует отметить, что изолированная анаэробная инфекция встречается нечасто, а как правило – в составе смешанных аэробно-анаэробных поражений.

Химиопрепараты, влияющие преимущественно на грамположительную флору

В ряду грамположительных аэробов «проблемными» считаются **золотистый** (в первую очередь!) и **эпидермальный стафилококк**, **зеленящий стрептококк**, которые часто обуславливают поражения кожи, подкожной клетчатки, придаточных пазух, наряду с грамотрицательными бактериями могут быть причиной энтеритов, пневмоний (часто – у алкоголиков, при хронической почечной недостаточности, на фоне гнойничковых заболеваний, после гриппа и т. п.), послеоперационных осложнений, внутрибольничных инфекций.

Стафилококки легко образуют мутантные штаммы, продуцирующие β -лактамазы (другими причинами возникновения микробной устойчивости являются снижение проницаемости клеточной стенки для химиопрепаратов, изменения структуры «мишени», например, транспептидаз либо приобретение «обходных» путей метаболизма, взамен блокированных антибиотиками).

Энтерококк также является частой причиной поражений органов дыхания, желчевыводящих путей, пищеварительного тракта, причем этот микроб резистентен ко многим антибиотикам. Вместе с тем при полимикробной абдоминальной инфекции энтерококки часто рассматриваются как малоинвазивные, «персистирующие» микроорганизмы.

Пиогенный стрептококк – причина возникновения ангины, скарлатины, может играть патогенетическую роль при ревматизме, гломерулонефрите.

Пневмококк до сих пор является основным возбудителем внебольничной пневмонии у взрослых и детей старших возрастных групп, и некоторых других инфекций «выше диафрагмы». В последние годы нередко высеваются пенициллинустойчивые пневмококки.

К «проблемным» грампозитивным анаэробам относятся **пептококки, пептострептококки** – возбудители внутрибольничных инфекций. Сохраняют патогенную роль **клостридии** (спорообразующие анаэробы) – возбудители газовой гангрены, столбняка, ботулизма.

Следует отметить, что все эти микробы являются и компонентом нормальной микрофлоры многих участков тела человека (кожа, полость рта, кишечник и т. д.).

В группу препаратов, влияющих преимущественно на грампозитивную (в том числе проблемную) флору наиболее обоснованным представляется включить следующие подгруппы антибактериальных средств:

- пенициллины, в том числе некоторые полусинтетические;
- макролиды;
- линкозамиды;
- гликопептиды;
- рифамицины;
- фузидиевая кислота;
- стрептограмины, оксазолидиноны (новые группы антибиотиков).

Пенициллины

Бензилпенициллин (БП) – счастливая находка А. Флеминга. Бактерицидный антибиотик (т. е., соотношение между бактерицидной и бактериостатической концентрацией меньше 4), подавляющий рост размножающейся микрофлоры за счет блокады ферментов – транспептидаз и карбоксипептидаз, участвующих в синтезе пептидогликана – основного опорного белка клеточной стенки, ее «скелета» (слой пептидогликана у грампозитивных микробов обычно толщиной 15-80 нм).

По этому механизму действуют все β -лактамы антибиотиков, однако эффективность их не идентична, по-

скольку, в частности, существует несколько видов транспептидаз (их еще называют *пенициллинсвязывающими белками* – ПСБ), определяющих различные моменты построения стенки микроба. Так, активность ПСБ-1 связывают с прямым увеличением размеров микроба в процессе роста, ПСБ-2 – с приданием микробу удлиненной формы, при которой (в отличие от «сфероцита») он успешнее сопротивляется неблагоприятным воздействиям, ПСБ-3 участвуют в построении перегородки при делении клетки. Имеются данные, что метициллинрезистентность стафилококков зависит от мутации ПСБ-2 (в ПСБ2 α) с уменьшением афинности к β -лактамам (большинство которых, однако, влияет в основном на ПСБ-1 и 3).

Считается, что для клинической эффективности β -лактамов их концентрация в крови должна превышать МПК-90 не менее 15 часов на протяжении суток.

БП – наименее токсичный из всех пенициллинов, не превзойден по эффективности в отношении чувствительных штаммов. В частности, по-прежнему эффективен в отношении кокковой флоры (за исключением энтерококков и устойчивых стафилококков), возбудителей дифтерии, сибирской язвы, многих анаэробных инфекций, сифилиса, актиномикоза. Считается «золотым стандартом» для лечения тонзиллофарингита. На бактериоиды обычно не действует.

В минимальной степени подавляет нормальную флору макроорганизма.

БП в достаточных количествах проникает из крови в кожу, подкожную клетчатку, легкие, почки, хуже – в миокард, костную ткань, ликвор. Не тератогенен (препарат выбора в 1 триместре беременности), хотя через плаценту проникает; можно использовать при внутриутробных инфекциях. В материнское молоко практически не поступает. Время полувыведения в норме – около 30 мин, при анурии – до 10 часов. Сейчас используют только натриевую соль БП (раньше применяли и более токсичную калиевую – возможен был локальный некроз, сейчас она используется только для перорального введения – *V-пенициллин*).

Вводят БП чаще внутримышечно, реже – внутривенно (при септических состояниях, когда всасывание из мышц тормозится из-за расстройств микроциркуляции). Дозы варьируют в зависимости от тяжести инфекции, состояния макроорганизма от 1,5 до 50 и более млн ЕД в сутки, разделенных на 4-6 введений. Средними дозами сейчас считают 3-4 млн ЕД. Относительно невысокие дозы используют при фарингитах, отитах, скарлатине в связи с высокой чувствительностью стрептококков – вида, не вырабатывающего β -лактамаз (тем не менее при эндокардитах стрептококковой этиологии используют мегадозы БП в течение 6-8 недель, т. к. антибиотик плохо проникает в фибриновые сгустки). При сепсисе, энтерококковых эндокардитах БП вводят до 80 млн ЕД в сутки, используя внутривенный путь. Правда, тактика использования мегадоз в отношении малочувствительных штаммов сейчас ставится под сомнение.

Для эмпирического лечения гонореи БП сейчас не используют.

У детей при нетяжелых инфекциях в сутки вводят 50-100 тыс. ЕД на кг массы, при тяжелых – 200-300 тыс.

Помимо адекватных доз, ключевым для успеха является своевременное (раннее) начало лечения. В частности, при сепсисе в поздних стадиях на фоне развития полиорганной патологии эффективность антибиотикотерапии резко снижается (это относится к любому антибиотику).

Эффект БП обычно проявляется не позднее, чем на 3 сутки; лечение надо проводить еще 3-5 дней после нормализации температуры.

Основной нежелательный эффект БП – аллергические реакции (иногда даже через год после курса лечения): кожная сыпь, сывороточная болезнь, артропатии, гемолиз, эпидермальный синдром, анафилактический шок. В последнем случае помощь взрослому – **адреналин** по 0,2 мл в область инъекции и в 2-3 других участка, **преднизолон** – 50-100 мг и более (при возможности внутривенно; **другие ГКС** – в соответствующих дозах), **плазмозаменители**, **антигистаминные** препараты (имеются данные о пользе сочетанного введения H_1 и H_2 гистаминоблокаторов). **Пенициллиназа** действует поздно (через несколько часов), большее значение имеет при реакции на пролонгированные пенициллины.

Полусинтетические препараты, в сравнении с природными БП, несколько менее алергогенны (меньше белковых остатков). Вместе с тем следует четко представлять, что аллергия к БП является перекрестной по отношению к другим β -лактамам (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы). При реакции замедленного типа на БП в анамнезе попытка введения других β -лактамов возможна, при реакции немедленного типа – явно нецелесообразна и опасна.

В связи с алергизирующими свойствами препараты БП нежелательны при синдроме бронхиальной обструкции. Вообще по степени риска вызова бронхоспазма антибиотики (по убыванию) можно расположить в следующем порядке: **пенициллины > цефалоспорины = сульфаниламиды > аминогликозиды > тетрациклины > макролиды > нитрофураны**.

Другая тяжелая реакция на БП – Яриш-Герксгеймера (эндотоксический шок). При этом снижают дозу препарата и помимо обычных противошоковых мероприятий в терапию включают ингибиторы калликреин-кининовой системы (**контрикал**), подщелачивающие препараты (**трисамин**, **натрия гидрокарбонат**), антагонисты эндорфинов (налоксон 0,4 мг), мембраностабилизаторы (**лидокаин**), **натрия оксibuтират**.

Высокие дозы БП могут давать нейротоксический эффект.

При нарушенной функции почек (сниженный клиренс креатинина – КК) доза БП соответственно снижа-

ется. Следует напомнить, что КК (мг/мл) для мужчин рассчитывают по формуле:

$$КК = \frac{\text{вес тела (кг)} \times (140 - \text{возраст})}{72 \times \text{креатинин сыворотки (мг/дл)}}$$

Для женщин эту цифру умножают на 0,85.

БП для перорального применения – **феноксиметилпенициллин** (**оспен**, **мегациллин**, **клиацил**, **V-пенициллин**) менее эффективен, всасывается примерно на 50%, обычно используется в детской практике для долечивания либо в промежутках между инъекциями БП в дозе 20-30 мг/кг; в последние годы выпускаются в удобных для приема суспензионных формах.

Пролонгированные формы – **бензатинпенициллин** (**бициллин**, **экстенциллин**, **ретарпен**), как и прежде, используют при сифилисе и ревматизме однократно или курсами 2500000 МЕ в сутки.

При комбинированной химиотерапии можно рассчитывать на **синергидный с БП эффект** аминогликозидов – они легче проникают в микробную клетку через поврежденную β -лактамами стенку, а также цефалоспоринов (скорее 3 поколения), сульфаниламидов, линкозамидов, но практически последние сочетания используют редко.

Антагонизм с БП (и другими β -лактамами) в определенных условиях могут проявить макролиды, тетрациклины, левомецетин. Являясь мощными бактериостатическими антибиотиками, эти препараты тормозят рост микробов и препятствуют губительному действию β -лактамов на растущую флору. Антагонизм выражен резко, когда большие дозы бактериостатиков вводят незадолго до инъекции небольших доз БП.

Вместе с тем в последние годы сочетание макролидов с β -лактамами (обычно – цефалоспорины 3 поколения, см. далее) нередко используют, в том числе при тяжелых инфекциях.

При флоре, устойчивой к БП за счет выработки пенициллиназ, которых насчитывается более 50 видов (по структуре сходны с ПСБ), используют полусинтетические пенициллазоустойчивые пенициллины, чаще **оксациллин** (внутрь или парентерально). Оксациллином можно начинать лечение при доказанной стафилококковой природе заболевания или подозрении на нее. При чувствительной к БП флоре использовать нецелесообразно – он значительно менее активен.

Препарат хорошо связывается с белками крови, поэтому хуже, чем другие пенициллины, проникает в ткани, снижает активность на фоне переливания плазмы, альбумина, плохо проникает в амниотическую жидкость. В отличие от БП, его фармакокинетика не меняется при почечной недостаточности. Обычные дозы оксациллина 2-4 (до 6) г в сутки, но при необходимости (менингит) – до 12 г. Аналоги – **диклоксацillin**, **флуклоксацillin**, **нафциллин** (от 1 до 6 г в сутки в 4 приема, при эндокардите, менингите, поражениях костей, суставов – до 12 г). Внутрь они вводятся натошак, всасываются примерно на 30% (оксациллин). Все

эти препараты могут проявлять гепатотоксичность и усиливать действие гепатотоксинов (особенно у ВИЧ-инфицированных больных), более токсичен флуклоксациллин.

Метициллин – первый препарат этой группы – меньше связывается альбуминами плазмы, токсичен для почек (интерстициальный нефрит). Вводят до 24 г в сутки.

Некоторые штаммы стафилококков могут выделять такое количество пенициллиназ, что расщепляют и стабильные пенициллины; у других штаммов (МРС) устойчивость связана, как уже отмечалось, с модификацией ПСБ.

Полусинтетические препараты, в сравнении с природными БП, несколько менее алергогенны (меньше белковых остатков). Вместе с тем следует четко представлять, что аллергия к БП является перекрестной по отношению к другим β -лактамам (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы). *При реакции замедленного типа на БП в анамнезе попытка введения других β -лактамов возможна, при реакции немедленного типа – явно нецелесообразна и опасна.*

Макролиды

Блокаторы синтеза белка (связывают 50-S субъединицу рибосом), бактериостатики. В отличие от бактерицидных антибиотиков, оказывают хороший эффект лишь в условиях достаточной активности защитных систем организма. Бактерицидность могут проявить лишь в высоких дозах по отношению к некоторым чувствительным штаммам.

Общее свойство макролидов – хорошее проникновение внутрь клетки (соотношение внутри/внеклеточной концентрации – выше 10) – могут использоваться при внутриклеточной локализации микроорганизмов. У тетрациклинов, аминогликозидов, фторхинолонов, рифампицина это соотношение – от 1 до 10, хуже проникают в клетки β -лактамы, метронидазол (<1).

У детей макролиды в сравнении с другими антибиотиками минимально воздействуют на нормальную микрофлору кишечника. У молодых действуют значительно активнее, чем у пожилых.

Классическим препаратом группы считается эритромицин, 14-членный макролид. Обычно используют при инфекциях средней тяжести, часто – при устойчивой к пенициллинам грампозитивной микрофлоре. Широко используется как препарат первого выбора при внебольничных бронхолегочных заболеваниях у взрослых и старших детей, исходя из данных об активности против основных возбудителей: пневмококков, микоплазм, легионелл (каждая группа – 10-30% удельного веса). В отношении пневмококка проявляет (как и другие макролиды) постантибиотический эффект.

При вирусной этиологии заболевания препятствует возникновению бактериальных осложнений. На палочку инфлюэнцы (еще один важный возбудитель внебольничной пневмонии) влияет слабо, на бактероиды – умеренно.

Вводят внутрь до 2 г в сутки (при легионеллезе – до 4 г) после еды, чтоб уменьшить влияние HCl – в кислой среде распадается, сильнее влияет на перистальтику (см. ниже), а метаболиты – не активны; таблетки не измельчают. При этом, естественно, биодоступность ниже.

Всасывается примерно 30% введенной дозы с большими индивидуальными колебаниями, выводится в большей степени с желчью. Парентерально вводят фосфат эритромицина (до 0,6 г в 2-3 приема). Детям вводят 30-50 мг/кг в 2-4 приема; может использоваться у недоношенных и новорожденных. Эритромицин-основание, обычно применяемый в нашей стране, лучше всасывается натощак, но некоторые соли (эстолат) – на полный желудок.

Помимо поражений легких, используют при ЛОР-заболеваниях (эффективен в комбинации с сульфаниламидами), поражениях моче-, желчевыводящих путей, при дифтерии, коклюше, сифилисе, для профилактики бакэндокардита. Через ГЭБ проникает плохо.

Считается (наряду с тетрациклинами) препаратом выбора при хламидиозе. Может влиять на грамотрицательных анаэробов, кампилобактерий (хотя большая часть этих штаммов устойчива). При тяжелой стафилококковой инфекции не используется (большое число штаммов устойчиво, в частности, по данным Тюменской ОКБ – *St. aureus* устойчив к эритромицину в 30% случаев).

При низкой почечной фильтрации коррекция дозы не нужна; лучше действует в щелочной моче (как и другие макролиды). Препарат можно использовать у беременных, в частности, для лечения врожденного токсоплазмоза; следует помнить об очень хорошем проникновении в молоко у кормящих матерей. У беременных безопасен и спирамицин (см. далее), от других макролидов, особенно азитромицина, следует воздерживаться.

Эритромицин снижает активность микросомальных ферментов печени (цитохрома P-450 IIIa), меняя метаболизм многих препаратов. В частности, концентрация **циклоспорина** на фоне его введения возрастает в 5 раз, существенно повышается концентрация **дигоксина, теофиллина, варфарина, статинов, карбамазепина, эргоалкалоидов** (и сходного по структуре **бромкриптина**), **алкоголя**. Может (как и другие макролиды) вызвать поражение печени, холестаз (при тяжелых поражениях печени макролиды противопоказаны).

Обладает «гастрокинетическими» свойствами за счет связывания с рецепторами гормона мотилина, усиливающего перистальтику: может вызвать тошноту, рвоту, понос, боли в животе. В то же время используют внутривенно при гастропарезе (у диабетиков или после ваготомии). При парентеральном введении высоких доз может вызвать обратимую глухоту (подобно аминогликозидам, метронидазолу), с другими ототоксинами лучше не сочетать.

Лактобионат эритромицина переносится лучше, эстолат (в России не используют) – более активен, но может вызвать задержку желчи.

Среди более новых макролидов имеются как 14, так и 16-членные: в целом их действие и применение сходно с эритромицином, но есть и отличия (в основном – большая эффективность и продолжительность действия, меньшая токсичность).

Джозамицин (вильпрафен – таблетки по 0,5, 3% суспензия, 50 мг/кг в виде сиропа детям, взрослым до 2 г/сутки в 2-3 приема – недавно зарегистрирован в России) – активнее других макролидов в отношении хламидий, анаэробов, быстрее всасывается. Нередко действует на стафилококков, устойчивых к эритромицину – реже дает диспептические расстройства, может влиять на устойчивые штаммы стафилококков и пневмококка;

Кларитромицин (клацид, фромилид) – до 500 мг дважды в день (клацид SR – 1 раз), детям – 7,5 мг/кг; в сравнении с эритромицином более эффективен в отношении золотистого стафилококка, гемофильной палочки (на не влияет активный метаболит), легионелл, хламидий, уреоплазмы, кампилобактерий (считается основным антибиотиком), гоно- и менингококков; используют при оппортунистических инфекциях (*M. avium*) у ВИЧ-инфицированных.

Всасывание не зависит от приема пищи, в кислой среде устойчив. Обладает противовоспалительным эффектом за счет антагонизма с цитокинами. Вместе с тем единственный из макролидов, требующих коррекции доз при почечной недостаточности, у которого в эксперименте обнаружен эмбриотоксический эффект. Может вызвать тошноту, рвоту, холестаз, является самым мощным из всех макролидов ингибитором микросомальных ферментов печени.

Мидекамицин (макропен – 400 мг трижды в день, в детском возрасте – 50 мг/кг/сут) – имеет благоприятное отношение стоимость/эффективность; создает высокие концентрации в бронхах, простате, миндалинах; вместе с тем несколько более гепатотоксичен, чем другие новые макролиды;

Рокситромицин (рулид) – вводят по 150 мг дважды в день натошак, у детей – 5-8 мг/кг в 2 приема; хорошо всасывается и долго сохраняется в тканях. Несколько активнее эритромицина против бактериоидов, менингококков (но при гонорее малоэффективен). Обычная продолжительность лечения – 5-10 дней;

Спирамицин (ровамицин – табл., ампулы по 1,5 и 3 млн ЕД) по «возрасту» близок к эритромицину. Удобнее, чем эритромицин, для внутривенного введения (нет флебитов, болезненности по ходу вен, что имеет особое значение в педиатрии). Суточная доза для детей – 1,5 млн ЕД/10 кг массы тела.

Может быть активен в отношении пневмококков, устойчивых как к эритромицину, так и к пенициллину, хламидий. Считается препаратом выбора для лечения

токсоплазмоза у беременных, активно используют также в урологии (1,5 – 9 млн в день), хотя гонококки слабо чувствительны. Не усиливает перистальтику. Описан «парадокс спирамицина» – высокая клиническая эффективность при низкой активности *in vitro* – видимо, за счет хорошего поступления в клетки, постантибиотического эффекта и повышения активности в присутствии сыворотки крови.

Азитромицин (зитромакс, сумамед, азитрокс, азивок) – 15-членный макролид (азалид): пролонгированное действие (вводят 1 раз в сутки), более устойчив в кислой среде, всасывание – до 70%, в тканях концентрация выше, чем в крови, более активно действует на палочку инфлюэнцы (наиболее активен из макролидов), сальмонелл, шигелл, синегнойную палочку, моракселлу (возбудителя коклюша). На стрептококк и гемофильную палочку оказывает бактерицидный эффект, по отношению к другим штаммам – бактериостатик.

Важным отличием является зависимость бактерицидного эффекта от концентрации (а не от времени экспозиции, как у других макролидов и β -лактамов).

На большинство госпитальных штаммов грамотрицательных бактерий не действует. В ткани простаты сохраняется около трех суток.

Является препаратом выбора для лечения трансмиссивных инфекций: обладает высокой активностью в отношении гонококков, по мнению некоторых авторов, эффективен в отношении бледной трепонеми, что делает этот антибиотик особенно привлекательным при наличии смешанной урогенитальной инфекции. При негонорейных уретритах достаточно однократного введения (приравнивают к неделе лечения доксициклином). Накапливается в фибробластах и фагоцитах (последние транспортируют его в зону воспаления). Взрослым вводят 500 мг в первый день и по 250 мг – в последующие, детям – 10 мг/кг первый день и 5 мг/кг в последующие – обычно достаточно 3-5 дневного курса). Применяют за 1 час до или через 2 часа после приема пищи или антацидов. Кроме обычных побочных эффектов макролидов, может вызвать интерстициальный нефрит.

У всех «новых» макролидов, в сравнении с эритромицином, меньше влияние на микросомы печени и гастрокинетический эффект, они хорошо проникают в костную ткань; к сожалению, у большей части микробных штаммов выявлена перекрестная резистентность; перекрестная аллергия встречается редко. Основной механизм резистентности – модификация мишени (метилирование аденина в рибосомах). При этом резистентность возникает и к линкосамидам (см. ниже). Описано и выведение макролидов из микробной клетки. МРСА устойчивы к макролидам. Антациды снижают их всасывание.

Олеандомицин сейчас практически не используется, но его аналог – **триацилолеандомицин** – считается «стероидсохраняющим» антибиотиком (блокирует разру-

шение ГКС в печени) и имеет преимущество при бронхиальной астме.

Все макролиды противопоказаны в сочетании с эргоалкалоидами (усиливают вазоспазм). Могут вызвать поражение печени. Синергисты с тетрациклинами (особенно при хламидиозе), высокоэффективна комбинация с рифампицином. Вместе с тем с левомицетином и линкосамидами могут дать антагонизм – взаимное нарушение связи с рибосомами.

Практически все макролиды не сочетают с антигистаминными препаратами 2 поколения – лоратидином и терфенадином, а также прокинетики цизапридом – могут возникнуть опасные для жизни аритмии на фоне удлинения интервала QT. При сочетанном применении со статинами описан рабдомиолиз.

В связи с исследованиями, показавшими наличие хламидий в атероматозных бляшках у больных ИБС и в бронхах больных бронхиальной астмой, начаты исследования эффективности макролидов при этих заболеваниях.

Линкосамиды

Эта группа представлена препаратами **линкомицин** и **клиндамицин** (далацин). Это ингибиторы синтеза белка (связывают 50S субъединицу рибосомы), по типу действия и спектру имеют сходство с макролидами. Используются для подавления грампозитивной пенициллиноустойчивой флоры при сепсисе, бронхолегочных заболеваниях, эмпирическом лечении плевры, поражениях брюшной полости и малого таза. На энтерококки не действуют. Хорошо проникают в костную ткань (препараты выбора при остеомиелите), плохо – через гемато-энцефалический барьер – при поражениях ЦНС не используют (за исключением токсоплазмоза в сочетании с хлоридином). Основные пути выведения – с мочой и желчью и при поражении печени и почек дозы снижают.

В 10-20% случаев применения вызывают диспептические расстройства, реже – лейко- и тромбоцитопению, иногда – псевдомембранозный колит за счет дисбактериоза (подавляют нормальную флору кишечника) с размножением в кишечнике *Cl. difficile*: от небольшого поноса до тяжелой интоксикации со смертельным исходом за счет перфоративного перитонита (для купирования колита используют **ванкомицин**, **метронидазол** – эффективен и недорог, **левомицетин**, **холестирамин** – последний связывает токсины; не вводят препараты для задержки стула). В принципе псевдомембранозный колит могут вызвать очень многие антибиотики (пенициллины, цефалоспорины), но для линкосамидов это отмечено чаще.

При быстром внутривенном введении может возникнуть коллапс. Могут усилить действие миорелаксантов, средств для наркоза и опиоидов с угнетением дыхания, может повыситься уровень билирубина.

Хорошо проникают к плоду и в молоко, у беременных нежелательны. С особой осторожностью исполь-

зуются у детей до 1 месяца. В целом при эффективности других, менее токсичных антибиотиков линкосамидами лучше не пользоваться.

Внутри группы может возникнуть перекрестная аллергия и устойчивость. Клиндамицин в целом активнее линкомицина, лучше всасывается, обладает лучшим эффектом против бактероидов (резистентность к нему – не более, чем у 10% штаммов) и других грамотрицательных анаэробов.

Шире используется при септических абсцессах, в абдоминальной хирургии, при сепсисе. Правда, в последние годы отмечается опасная тенденция к увеличению числа устойчивых к клиндамицину штаммов анаэробов.

Препараты вводят внутрь (запивать полным стаканом воды) или парентерально в 3-4 приема обычно до 2 г в сутки, детям – линкомицин – 30-60 мг/кг (парентерально – до 20 мг/кг), клиндамицин – соответственно 8-25 мг/кг и до 40 мг/кг.

Как правило, для монотерапии линкосамиды не используют – типичная комбинация – с аминогликозидами (но это зависит от выявленной флоры). В то же время комбинации с макролидами, левомицетином нежелательны – линкосамиды вытесняются из связи с рибосомами и их эффект снижается.

Описана так называемая MLS-резистентность – комбинированная устойчивость микробов к макролидам, линкосамидам и стрептограминам.

Гликопептиды

Наиболее известен в этой группе **ванкомицин** – бактерицидный препарат, обладающий двойным механизмом действия: подавляет как синтез клеточной стенки микробов (подобно β-лактамам, но в других участках – D-аланил-D-аланиновый фрагмент), так и синтез РНК. Хорошо проникает в ткани, в цереброспинальную жидкость.

Главный объект действия – грампозитивная флора, устойчивая к пенициллину, в том числе – **метициллин-резистентные штаммы** (стафилококки, энтерококки), которые могут проявлять «ассоциированную» устойчивость – не только к β-лактамам, но и к макролидам, фторхинолонам, рифампицину.

Ванкомицин в этих ситуациях – наиболее активный препарат. По данным Тюменской ОКБ (2001 г) ванкомицинрезистентных штаммов стафилококков обнаружено не было.

Считается важнейшим антибиотиком 2 ряда (при неэффективности β-лактамов) при абсцессе легких, эмпирическом, остеомиелите, эндокардитах; в сочетании с метронидазолом – при гнойном мастите; с рифампицином и цефалоспорином – при абсцессах мозга, у ожоговых больных и т. д. В кислой среде действие препарата ослабляется. Выделяется почками.

Вводят внутривенно капельно: 1-2 г в 1-2 литрах физраствора в сутки, обычно в 2-4 введения. Каждое введение длится не менее 1 часа. Детям вводят 10 мг/кг каж-

дые 6 часов. Один из антибиотиков, для которых очень важен контроль концентрации в крови для повышения эффективности и безопасности. Его оптимальная пиковая концентрация – 25-40 мкг/мл, остаточная – 3-10 мкг/мл. При псевдомембранозном колите вводят внутрь примерно в тех же дозах (из кишечника не всасывается).

Ванкомицин обладает ото- и нефротоксичностью (чаще – у пожилых с признаками почечной недостаточности), может вызвать тромбофлебит, нейтропению. Аллергогенен: вызывает (особенно при быстром введении) покраснение лица, шеи со снижением АД («синдром красного человека»). У беременных и кормящих, у детей до 3 лет используют по жизненным показаниям.

В целом считается «жизнеспасающим» препаратом, используется при тяжелом течении заболеваний как антибиотик резерва.

Более мощные и менее токсичные гликопептиды – **эремомицин** и **тейкопланин**. Эремомицин (в России пока не используется) не проявляет местнораздражающего действия, может вводиться внутримышечно. Тейкопланин (таргексид) значительно реже дает нефро- и ототоксичность (хотя при поражениях почек противопоказан), очень редко – реакцию гиперчувствительности. Вводят по 6 мг/кг в день (или вначале 400, а затем по 200 в один прием), детям с 3 до 12 лет 20 мг/кг (в 2 приема), затем 10 мг/кг в день. Противопоказания те же, что у ванкомицина, хотя есть данные о применении даже у новорожденных (6 мг/кг).

Гликопептиды, как правило, не сочетают с препаратами, также проявляющими ото- и нефротоксичность (аминогликозиды, петлевые диуретики, индометацин). Вместе с тем при бактериальном эндокардите (вводят до 4 недель), метициллинрезистентной флоре сочетание с аминогликозидами допускается (под контролем слуха и функции почек).

Рифамицины

Группа представлена **рифампицином**. Это бактерицидный препарат, блокатор РНК-полимеразы является основным противотуберкулезным антибиотиком. Вместе с тем в последние годы используют для борьбы с пенициллинустойчивой стафилококковой инфекцией. Используется как препарат «добавки» к пенициллинам или фторхинолонам при септическом эндокардите, остеомиелите, абсцессе мозга. Способен также подавлять рост кишечной флоры, хламидий, микоплазм, палочки инфлюэнцы, анаэробов, менингококков, синегнойной палочки.

Применяют также при лепре, для профилактики менингококковых инфекций (у контактных лиц).

Синергист большинства других антибиотиков: используют с макролидами при легионеллезе, с котримоксазолом либо цiproфлоксацином – для санации носителей метициллинрезистентных стафилококков – в отношении последних эти комбинации считаются альтер-

нативой ванкомицину. Хорошо проникает в ткани, биологические жидкости, внутрь клеток. Вместе с тем к рифампицину легко возникает устойчивость.

Вводят внутрь 1-2 раза в день в суточной дозе 600 мг (детям – 10-15 мг/кг), лучше – натощак. Выделяется в основном с желчью, иногда гепатотоксичен, особенно в сочетании с алкоголем и изониазидом, может вызвать диспептические расстройства (изжогу, тошноту, понос), холестааз, гриппоподобный синдром (обычно при прерывистом введении), нарушения со стороны крови, ЦНС (атаксия, головокружение). Окрашивает мочу, слезы в красный цвет.

Является *индуктором микросомальных ферментов печени*, может усиливать метаболизм, снижать концентрацию и менять токсичность других лекарств, в частности, снижает надежность пероральной контрацепции (как и ампициллин, бактрим, тетрациклины), эффективность ГКС. В первом триместре беременности нежелателен (хотя у беременных, больных туберкулезом, активно используется).

Фузидин – бактерициден, блокатор синтеза белка; имеет стероидную структуру, сравнительно малотоксичен; эффективно подавляет рост стафилококков, значительно слабее влияет на другую флору (но есть данные о чувствительности к нему бактероидов). Удобен для применения в качестве второго антибиотика (после цефалоспоринов, аминогликозидов либо вместе с пенициллинами или макролидами). Синергист с левомецетином и особенно – с рифампицином. При монотерапии к нему – быстрое привыкание.

Используют внутрь вместе с жидкой пищей (раздражает желудок, но молоко тормозит всасывание) до 1,5-3 г в сутки, обычно в 3 приема; грудным детям – 60-80 мг/кг, старшим – 20-30. Можно местно, в виде мазей. Парентерально не вводят – являясь поверхностно-активным веществом, раздражает ткани, вызывает гемолиз. Выводится с желчью – может вызвать переходящие нарушения функции печени. Слабый эмбриотоксин – у беременных не используют.

Стрептограммины, оксазолидиноны, другие антибиотики

Стрептограммины – одна из недавних важных разработок в исследованиях антибиотиков. Представлена препаратом **синергид**, являющимся смесью двух антибиотиков (хинупристин и далфапристин), которая в 10 раз активнее, чем каждое вещество в отдельности. Бактерицидный антибиотик, блокатор синтеза белка с оригинальным механизмом действия. Эффективен против большинства грампозитивных бактерий и некоторых грамотрицательных.

Главный объект применения синергида – метициллинрезистентные стафилококки и множественноустойчивые пневмококки, в том числе штаммы, устойчивые к гликопептидам. Опыт применения в России пока отсутствует.

Группа оксазолидинонов представлена лишь упомянутым *линезолидом* (зивокс). Нарушает синтез белка на уровне 70S комплекса. Как и синергид, препарат ценен в связи с активностью в отношении MRSA и ванкомицинрезистентных штаммов, а также энтерококков. Используют внутрь или внутривенно по 0,6 г 2 раза в день. Пока что это – чрезвычайно дорогостоящие антибиотики.

Высокой антистафилококковой активностью при местном применении (раны, язвы, фурункулез и т. п.) обладает новый препарат мупироцин (бактробан) – блокатор синтеза белка, РНК и ДНК. Используют для эрадикации интраназального носительства MRSA. Снижает риск генерализации стафилококковой инфекции (в том числе в блоках интенсивной терапии).

Химиопрепараты, влияющие преимущественно на грамотрицательную флору

Грамотрицательные бактерии чаще проявляют устойчивость к антибиотикам.

Одной из причин является наличие наружной цитоплазматической мембраны, способной представлять дополнительное препятствие для проникновения антибиотиков в клетку (включает фосфолипиды, липополисахариды – полисахаридная часть обладает иммуногенными свойствами, а липидная отвечает за биологические эффекты эндотоксина).

В мембране имеются образованные белками «*поринные*» каналы, через которые проникают химиопрепараты. У синегнойной палочки, например, часть этих каналов утрачена (OprD), с чем связывают устойчивость к карбапенемам. Кроме пориновых, в мембране имеются «*гидрофобные*» каналы, через которые проходят, например, фторхинолоны, а также система электронного транспорта – специфические *ионные* каналы, стенка которых включает липополисахариды, связанные с Ca^{2+} либо Mg^{2+} (через них способен проникать имипенем).

В периплазматическом пространстве выделяемые микробом β -лактамазы (из которых наиболее распространены группы TEM, SHV – все названия по инициалам больных, у которых они впервые были обнаружены) или другие ферменты накапливаются в высокой концентрации. Наконец, в стенке грамотрицательной бактерии слой пептидогликана гораздо тоньше (около 2 нм) и его повреждение, возможно, не так фатально для них.

Липополисахариды наружной мембраны играют роль и в развитии эндотоксического бактериального шока (связь с липополисахаридсвязывающим белком с образованием токсичного комплекса, активация цитокинов и запуск «септического каскада»).

«Проблемные» грамотрицательные аэробы представлены обширной группой энтеробактерий, в качестве наиболее важных подгрупп включающей *эшерихии*, *клебсиеллы*, *протеи*, *иерсинии*. Обычное место их обитания (кроме

клебсиелл) – пищеварительный тракт. При этом вид *эшерихий* (родоначальник – кишечная палочка) включает собственно *эшерихии*, *сальмонеллы*, *шигеллы*, *цитробактер* (условно патогенные) и ряд других микробов.

E. coli – вызывает острые кишечные инфекции (колиэнтериты, дизентерию и холероподобные заболевания, обусловленные экзо- и эндотоксинами), пищевые токсикоинфекции, поражения желче- и мочевыводящих путей (90-95% острого цистита), перитонит, сепсис, эндотоксический шок. В ассоциации со стафилококком, протеем, псевдомонадами – частая причина внутрибольничных инфекций.

Сальмонеллы имеют множество подвидов (серовариантов). Это возбудители брюшного тифа, паратифа, сальмонеллезов – пищевых токсикоинфекций иногда – с генерализацией процесса. У детей (особенно при сочетании с другой патогенной микрофлорой) могут вызвать менингит, нейротоксикоз, сепсис. Нередко резистентны ко многим антибиотикам.

Клебсиеллы – представлены собственно клебсиеллами, а также подвидами *энтеробактер* и *серрации*. Эти микробы широко распространены, поражают суставы, мочевыводящие пути, органы дыхания (фридлендеровская пневмония у диабетиков, алкоголиков), носоглотку (риносклерома, озена), мозговые оболочки. Могут вызвать сепсис. Частая причина внутрибольничных инфекций.

Протеи – включают 5 видов (в том числе вульгарный протей). Возбудители пищевых токсикоинфекций, гнойных воспалительных процессов, септицемии; осложняют течение гнойных анаэробных процессов.

Псевдомонады (главную патогенную роль играет синегнойная палочка) – частая причина внутрибольничной, в частности, хирургической инфекции нередко обуславливает сепсис у ослабленных больных (ожоги, нейтропения). Активно изучаются «патогенные факторы» синегнойной палочки: ворсинки, способные связываться с ганглиозидными рецепторами эпителия, фосфолипаза C, эластаза, разрушающая иммуноглобулины, полисахарид альгинат, образующий слизеподобную защитную пленку (мукоидные штаммы) и др.

К грамотрицательным аэробам относятся также *менинго-* и *гонококки*.

Ацинетобактер – в противоположность большинству микроорганизмов, не является частью нормальной микрофлоры. Нередкая причина внутрибольничных инфекций (вплоть до септицемии), особенно у больных с нейтропенией.

Гемофильная палочка (палочка инфлюэнцы) – один из основных возбудителей бронхолегочных заболеваний, причина пневмоний у пожилых лиц, курильщиков, на фоне обструктивных поражений легких, а *моракселла* – частый этиологический фактор ЛОР-патологии.

Грамотрицательные неспорообразующие *анаэробы* (*бактероиды*, *фузобактерии*) не так давно считались чисто сапрофитной флорой. Сейчас выяснена их важ-

ная роль в развитии гнойных процессов в хирургии, гинекологии (по некоторым данным – в 60% случаев, по другим – значительно реже). Активно продуцируют β -лактамазы. Основной «проблемный» микроб – *B. fragilis* высеивается при аспирационных пневмониях с тяжелой деструкцией, эндокардитах, поражениях брюшной полости, мочевых путей. Частый компонент смешанных аэробно-анаэробных поражений.

За счет селекции при антибактериальной терапии клиническое значение приобретают и новые штаммы, например, *Stenotrophomonas*, выделяемые в 10% случаев при лечении карбапенемами.

К «проблемным» возбудителям также относят **микоплазмы и хламидии**. Микоплазмы (возбудители пневмонии) не имеют клеточной стенки и поэтому нечувствительны к β -лактамам. Хламидии (способны проникать внутриклеточно) – важная причина сексуально-трансмиссивных инфекций. Малочувствительны к большинству антибиотиков.

Группы антибиотиков, влияющих преимущественно на грамотрикативную флору:

- аминогликозиды;
- монобактамы;
- фторхинолоны;
- имидазолы;
- полимиксины и фосфомицин, другие препараты.

Аминогликозиды (АГ)

Бактерицидные антибиотики, блокаторы синтеза белка (за счет связывания с рибосомами). Главное применение – при гнойно-септических заболеваниях (сепсис, перитонит, инфекции моче- и желчевыводящих путей, ЦНС, инфицированные ожоги, септический аборт, эндометриты) *за счет грамотрикативной аэробной флоры, в том числе синегнойной палочки*. В последнем случае АГ могут сочетаться с «антисинегнойными» β -лактамами (карбенициллин, тикарциллин, уреидопенициллины). Активны против гемофильной палочки, но в клинике с этой целью не используются.

Кроме грамотрикативной аэробной флоры, умеренно влияют на стафилококков, особенно в сочетании с оксациллином (но плохо – на стрепто-, энтерококков), могут использоваться в отношении штаммов стафилококков, малочувствительных к β -лактамам, хотя предпочтительны менее токсичные группы антибиотиков.

На анаэробов не действуют. В амбулаторной практике, как правило, не используются.

Давно применяются «старые» АГ: **стрепто-, кана-, моно-, неомицин**. «Новые» АГ: **гента-, тобра-, сизо-, нетилмицин, амикацин** в сравнении со старыми более эффективны, менее токсичны, шире спектр действия.

Используют при неясном диагнозе, поражении смешанной флорой, для периперативной химиопрофилактики. Есть данные о благоприятном влиянии на иммунитет. Эффективность АГ снижается в кислой среде и при гипоксии (абсцессы, ишемизированные тка-

ни). Не выявлено антагонизма АГ с другими химиопрепаратами.

Наиболее универсальный, «типичный» препарат этой группы – **гентамицин**. Вводят обычно внутримышечно или внутривенно (подкожный путь – болезнен), для воздействия на флору кишечника – внутрь (из кишечника аминогликозиды всасываются плохо, значимые концентрации могут создаваться лишь при почечной недостаточности), однако здесь не имеет преимуществ перед **неомицином**. При сальмонеллезах, тем не менее, не рекомендуется, так как плохо проникает в клетки.

Суточная доза гентамицина 2-5 мг/кг (чаще 3-5 мг/кг) в 2-3 приема. У полных больных дозу (рассчитанную на массу) снижают на 25%, у истощенных больных, напротив, настолько же увеличивают. При тяжелых инфекциях вводят максимальные дозы – до 8 мг/кг, при инфекциях мочевыводящих путей – небольшие.

В последние годы имеется тенденция к однократному введению суточной дозы – сохраняется активность и снижается риск нефротоксических осложнений. У новорожденных и детей 1 недели жизни АГ вводят только однократно – у них замедлено выведение.

При обострении бронхитов, бронхоэктазах препарат вводят интратрахеально (10 мг/мл). При этом в бронхах определяется высокая концентрация, что особенно полезно при поражении синегнойной палочкой. Вместе с тем при пневмококковых пневмониях АГ не используют.

Хорошо проникает в ткани (в бронхиальный секрет – плохо), в ликвор. При менингитах, в частности, листериозных, устойчивых к цефалоспорином, возможен субарахноидальный путь введения гентамицина, при этом могут возникнуть неврологические осложнения. Амикацин в этом отношении менее токсичен.

Как и остальные АГ, не метаболизируется, практически не связывается с белками плазмы, выводится только почками, высокоэффективен при инфекциях мочевыводящих путей (особенно в щелочной моче), считается одним из препаратов первого выбора в нефроурологии – но при неосложненных поражениях, чувствительных к менее токсичным антибиотикам, лучше здесь не применять.

В сочетании с карбенициллином – высокоэффективен для подавления псевдомонадной инфекции. Вместе с тем при почечной патологии – кумулирует. При лечении гентамицином и другими АГ следует определять клиренс креатинина! Обладает «**постантибиотическим**» эффектом – задерживает рост микробов уже при отсутствии определяемых концентраций в крови. Видимо, близок к нему и «**проантибиотический**» эффект – низкие (ниже МПК) концентрации антибиотиков снижают вирулентность микробов (вероятно, за счет влияния на наружную мембрану). Оба эффекта сопровождаются повышенной активностью фагоцитов.

Тобра-, сизо-, нетилмицин, несколько активнее гентамицина, иногда эффективны при устойчивости

к нему (псевдомонад, протеев), несколько ниже нефротоксичность, но существенных преимуществ не описано. Вводят примерно в тех же дозах, что и гентамицин.

Амикацин – несколько менее нефротоксичен и более устойчив к воздействию ферментов – АГ-фосфотрансфераз – главной причине устойчивости микробов к АГ (другие причины – снижение транспорта их в клетку и модификация клеточных рибосом). При тяжелых гнойных инфекциях амикацин 2-3 дня вводят внутривенно, затем переходят на внутримышечное введение. Суточная доза – 15 мг/кг в 2 приема, но не должна превышать 1,5 г. Активен при туберкулезе.

Так же, как карбапенемы и цефалоспорины, АГ используют для «периоперативной химиопрофилактики». Для лечения тяжелых инфекций комбинируют с β -лактамами, ципрофлоксацином, левомицетином, метронидазолом. Длительное лечение «вслепую» сочетанием АГ и β -лактамов может вести к развитию неклостридиальной анаэробной флоры. При сочетанном применении концентрация АГ может снижаться – вводить β -лактамы и АГ следует с интервалом в 1 час.

Эмпирическая монотерапия АГ целесообразна лишь при лечении поражений мочевыводящих путей, в остальных случаях их используют в комбинациях (но при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей АГ использовать не рекомендуется, обычно применяют фторхинолоны).

На анаэробов (клостридии, пептококки и др.) АГ практически не влияют – слабо проходят через их мембраны; при аспирационных пневмониях, где возбудитель – почти всегда – грамотрицательные анаэробы, АГ комбинируют с метронидазолом (или клиндамицином, цефокситином). Как уже упоминалось, для эффекта АГ нуждаются в кислороде. В целом концентрации их в тканях невысоки, в моче – выше. Не влияют на гемофильную палочку.

К более новым АГ относят также **спектиномицин** (тробацин) – бактериостатик – используется в основном при гонорее (однократная доза 2 или 4 г внутримышечно).

При неосложненных инфекциях мочевыводящих путей АГ использовать не рекомендуется.

«Старые» АГ: **Неомицин** вводят только внутрь для стерилизации кишечника (15-30 мг/кг в 4 приема) либо местно – мази, аппликации. Резко снижает всасывание сердечных гликозидов.

Мономицин – как правило, вводят только внутрь (50 мг/кг) с теми же задачами, что неомицин. Но не исключено (при отсутствии других препаратов) внутримышечное введение. Относится к наиболее токсичным АГ, использование – лишь по жизненным показаниям. В мировой практике не применяется.

Канамицин – в нашей стране все еще довольно широко применяется. Значительно менее эффективен, чем новые АГ, но дешевле и доступнее. Обычно принима-

ют: парентерально – при тяжелых инфекциях, вызванных грамотрицательной флорой (поражения мочевыводящих путей, послеоперационные осложнения), внутрь – при кишечных инфекциях. Доза для взрослых и детей – 10-15 мг/кг (не выше 1,5 г в день). Применяют при туберкулезе как препарат 2 ряда.

Стрептомицин – сохраняет значение при туберкулезе (1 г 2 раза в неделю), туляремии, бруцеллезе, чуме (до 4 г в день), септическом эндокардите, вызванном энтерококком или зеленым стрептококком (в сочетании с пенициллином или ванкомицином), венерической гранулеме. Большинство штаммов устойчиво к нему. Легко возникают суперинфекции.

В одном шприце с другими препаратами АГ не вводят, а при сочетанном применении с β -лактамами их нужно вводить с часовым разрывом, иначе концентрация АГ в крови существенно снижается.

АГ – препараты достаточно токсичные и опасные.

Основное: **нефротоксичность** АГ (НТАГ) зависит от блокады фосфолипазы С в эндотелии проксимальных канальцев почек с нарушением метаболизма фосфолипидов (фосфоинозитолов). НТАГ усиливается сульфаниламидами, «старыми» цефалоспоридами, мощными диуретиками, некоторыми онкопрепаратами (платина), гликопептидами, циклоспорином; снижается – при применении эссенциала, антиоксидантов, препаратов кальция, полиаспартата.

Ототоксичность. У «старых» АГ – в 1-2% случаев – необратимая глухота с начальным выпадением восприятия высоких тонов. У «новых» чаще всего – обратимые вестибулярные нарушения, наиболее ототоксичен из них – амикацин. Риск выше при одновременном использовании петлевых диуретиков.

Необходим внимательный сбор анамнеза; не следует назначать АГ лицам с исходной тугоухостью, поражением почек. Профилактика токсичности АГ: не давать дольше 10 дней, не применять последовательно разные АГ дольше этого срока, в процессе лечения необходимы контроль слуха, состояния почек (жажда, поли- или олигурия, креатинин), поддержание оптимального водного баланса.

Способны вызывать нейро-мышечный блок, удлинять действие миорелаксантов с необычно длительным апноэ после операции (снимается прозерином), ухудшать состояние больных паркинсонизмом, миастенией, ботулизмом; в единичных случаях вызывают поражения печени.

При невозможности контроля концентрации препаратов не следует вводить высокие дозы (5 и более мг/кг гента-, тобра-, сизомицина, 20 мг/кг – канамицина, амикацина). При передозировке АГ их можно вывести с помощью гемодиализа.

У беременных АГ используют по жизненным показаниям, лучше применять новые, менее токсичные препараты. Риск глухоты и поражения почек у новорожденного при этом есть, но небольшой.

АГ легко всасываются из брюшной, плевральной полости, полости суставов и их нельзя туда вводить из-за возможной нейро-мышечной блокады с нарушениями дыхания (канамицин вводят внутривенно после полного прекращения действия миорелаксантов или барбитуратов).

Аллергия на АГ встречается нечасто, но является перекрестной.

Устойчивость грамотрицательной госпитальной флоры в России к гентамицину – около 40%, к амикацину – до 6%, обычно – за счет плазмид.

Монобактамы (моноциклические, бактериальные производные, беталактамы)

В основе строения – β -лактамное кольцо без дополнительных структур, свойственных пенициллинам и цефалоспорином. Практически используется *азтреонам* (азактам), сочетающий спектр действия и активность АГ и низкую токсичность обычных β -лактамов (*карумонам* – только в Японии).

Высокоактивен по отношению к клебсиеллам, сальмонеллам, иерсиниям. По отношению к синегнойной палочке активнее, чем уреидопенициллины, примерно равен цефтазидиму, но слабее, чем имипенем (см. ниже). На анаэробов не действует.

Эффективен при бронхолегочных инфекциях, инфекциях мочевыводящих путей, в хирургии, гинекологии (где рационально сочетать его с клиндамицином (или ванкомицином) в отношении часто встречающегося сочетания анаэробов, стрептококков и грамотрицательной флоры. Проявляет синергизм с АГ.

Вводят парентерально – 1-2 г 2-3 раза в день (в/м, в/в), детям – 30 мг/кг. При тяжелой инфекции – 2 г 3-4 раза в день, максимум – 8 г в сутки. Хорошо проникает в ткани, выводится почками; цирроз печени и почечная недостаточность повышают его концентрацию в крови. Редко вызывает дисбактериозы, нет перекрестной аллергии с другими β -лактамами, но сочетать с карбапенемами (см. ниже) не рекомендуется.

Побочные эффекты: аллергия, кожные высыпания, изредка – диарея, боли в животе. Противопоказан при выраженных нарушениях функции печени и почек.

Фторхинолоны (ФХ)

Относительно новая группа химиотерапевтических препаратов. Бактерицидны; нарушают синтез ДНК за счет связывания ДНК-гиразы (грамотрицательная флора) и топоизомеразы (грамположительная флора), необходимых для ее суперспирализации, без чего не происходит репликация и нарушается ряд других процессов (рекомбинация, конъюгационный перенос плазмид). Связываются с небольшим участком их молекул («хинолоновым карманом»).

Могут непосредственно связываться с ДНК. Снижают адгезивность и вирулентность (индукцию экзотоксинов). Влияют в основном на грамотрицательную флору (протей, кишечная палочка, псевдомонады), легионеллы, микоплазму, хламидии. Эффективны, в частности, при менингитах за счет менингококка, палочки инфлюэнцы. Отмечается эффективность коротких курсов (7-10 дней) при брюшном тифе и сальмонеллезах. Могут действовать и на грамположительную флору (стафилококки, но не метициллинрезистентные). Влияние на анаэробов выражено слабее.

Наиболее широкое применение ФХ нашли при инфекциях мочевыводящих путей (норфлоксацин – при гонорее). Вместе с тем *ципрофлоксацин* хорошо поступает в ткани, используется при лорзаболеваниях, патологии дыхательных путей (одно из важнейших показаний), сердца, костей и суставов, сепсисе. Внутрь можно использовать при бактериальном гастроэнтерите. Устойчивость к нему – нечасто (даже для госпитальной флоры – около 10%). Наиболее активный ФХ, в том числе в отношении синегнойной палочки в частности, при муковисцидозе.

Офлоксацин тоже хорошо проникает в ткани органов дыхания, внутриклеточно, в цереброспинальную жидкость (до 60% от концентрации в крови). Используют при туберкулезе как препарат 2 ряда.

Оба препарата умеренно эффективны против стафило- и стрептококков.

Ломефлоксацин – один из наиболее активных ФХ, обладает длительным действием, эффективен при хламидиозе, гонококковых поражениях, инфекциях дыхательных путей, холере, туберкулезе (в комбинациях); *флероксацин* имеет наиболее широкий спектр, в частности, подавляет рост туберкулезной палочки.

Норфлоксацин – создает высокие концентрации в мочевыводящих путях и простате.

Эноксацин также применяют в урологии, но он не действует на хламидии.

Пефлоксацин – «многоцелевой» препарат, лучше других проникает через ГЭБ.

Большинство ФХ хорошо всасываются (слабее – норфлоксацин – на 35-40%). Антациды (магний, алюминий) снижают всасывание и могут ослаблять эффективность ФХ.

Хорошо проникают в микробную клетку, в фагоциты (где могут воздействовать на бактерии). Медленно выводятся и обладают постантибиотическим эффектом.

Пути выведения препаратов неодинаковы. В частности, офлоксацин и ломефлоксацин выводятся преимущественно почками, пефлоксацин – внепочечной экскрецией, остальные – обоими путями. С калом активнее выводится ципрофлоксацин (30%).

Эффективны на фоне нейтропении, СПИД, других иммунодефицитов. Обычно вводят 2, реже (ломефлоксацин) – 1 раз в день. Рутинная суточная доза

не превышает 0,4-0,5 г в 1-2 приема, при тяжелой инфекции – до 1,5 г.

ФХ – синергисты с β -лактамами; бактерицидная активность может снижаться рифампицином, левомицетином. Не следует сочетать их с нитрофуранами: снижается эффективность и возрастает риск неврологических осложнений.

В ряде исследований ФХ широкого спектра даже превосходили по эффективности цефалоспорины. Тем не менее, при острых неосложненных инфекциях (за исключением гонореи, мягкого шанкра) начинать с них лечение не рекомендуют.

Фармакокинетическим параметром, предсказывающим эффективность ФХ, считают отношение AUC/МПК-90. Для ципрофлоксацина должна превышать 100.

Резистентность к ФХ невысока, но (как и аллергия) носит перекрестный характер (мутации ДНК-гиразы, изменения компонентов наружной мембраны: белок F, липополисахариды). Другим механизмом устойчивости к ФХ являются недавно обнаруженные системы активного выброса антибиотиков из микробной клетки. Наиболее часто резистентность выявляется у синегнойной палочки (в 100 раз чаще, чем у другой флоры). Но мутации – хромосомной, а не плазмидной природы (поэтому мала опасность их распространения). Практически полная перекрестная резистентность существует между офло-, ломе- и ципрофлоксацином, но штаммы, устойчивые к пefлоксацину, могут быть чувствительны к этим препаратам.

Токсическое действие ФХ в целом ниже, чем у большинства антибактериальных препаратов: в 3-4 % случаев – диспептические расстройства, менее, чем у 5% – головная боль, нарушения сна, изредка – судороги. Описаны поражения роговицы, хрусталика, сетчатки, иногда – кристаллурия (только в экспериментах, от высоких доз).

У больных эпилепсией ФХ могут вызвать учащение припадков; нежелательны (ципро-, офлоксацин) на фоне поражения печени, почек. Вещества, подщелачивающие мочу (щелочи, цитраты, ингибиторы карбоангидразы) снижают растворимость ФХ и могут вести к кристаллурии. ФХ принимают с полным стаканом воды (офлоксацин, норфлоксацин – натошак), обеспечивают достаточный диурез. Ципрофлоксацин, эноксацин повышают концентрацию ксантинов с риском токсического эффекта.

ФХ могут повышать риск повреждений сухожилий у пожилых, а также усиливать токсическое влияние на проводимость миокарда *терфенадина*, *цизаприда* и некоторых других препаратов, вызывать фотосенсибилизацию.

В эксперименте выявлено неблагоприятное влияние на хрящевую ткань, вызывают артропатии у молодых животных, поэтому не используют у беременных, у детей до завершения формирования скелета. Грудное вскармливание на фоне приема ФХ не рекомендуется. В то же время ряд клинических исследований (Япония,

США, Европа) такого эффекта не выявили. Предлагается использовать ФХ у детей при тяжелых инфекциях (сепсис, остеомиелит, онкогематология, муковисцидоз), при неэффективности других препаратов, особенно в условиях иммунодефицита (в мире описано более 2000 случаев такого применения, причем частота артропатий не выше, чем в контроле – 3,5%, а после отмены ФХ они исчезают).

В последние годы появились новые ФХ (*левофлоксацин*, *гатифлоксацин*) с повышенной тропностью к легочной ткани («дыхательные ФХ») и незначительным влиянием на хрящевую ткань. Они уже включены в некоторые национальные стандарты лечения пневмоний (см. ниже).

К «старым» хинолоновым препаратам (не фторированным) относятся *неграм* (налидиксовая кислота – значительно слабее и более нефротоксична) и *палин*. Используются практически лишь в урологии против грам-негативной флоры. Неграм хорошо всасывается, выводится в мочу (лучше в щелочную). Обычная доза – 4 г в сутки в 4 приема, детям – 50-60 мг/кг. Антагонист нитрофуранов. Вызывает аллергические реакции, угнетение ЦНС, судороги. Противопоказан при церебросклерозе, эпилепсии. Поражает печень, почки. Палин несколько менее токсичен.

Имидазолы

Метронидазол (5-нитроимидазол) – используют при протозойных инфекциях (амебиаз, урогенитальный трихомониаз, лямблиоз) и у строгих анаэробов. Хорошо всасывается, проникает в ткани и ЦНС, оказывает бактерицидное действие; выделяется с мочой (которая может приобрести коричневый цвет за счет его метаболитов). Проявляет антибактерицидное действие (взаимодействует с ДНК анаэробов), причем устойчивости бактериоидов к нему не обнаружено; используется при инфекциях любой локализации (в том числе эндокардиты, абсцессы мозга); особенно эффективен при интраабдоминальных и тазовых инфекциях (в частности, для антибиотикопрофилактики), болезни Крона. Препарат выбора при псевдомембранозном колите (*Cl. difficile*). Применяется для борьбы с кампилобактериозом при язве желудка. Выпускается в таблетках, свечах и растворе для внутривенного введения. Вводят внутрь в дозе 1-1,5 г (до 4 г, детям – 30 мг/кг) в день в 3-4 приема.

Синергист с котримоксазолом, линкозамидами.

Побочные эффекты: диспептические расстройства, поражения ЦНС (судороги, головная боль), нейтропения, лихорадка, антабусоподобная реакция – необходимо исключить прием алкоголя, периферические невриты – покалывания, боль, слабость кистей и стоп – риск их возникновения выше при сочетании с нитрофуранами).

Нежелательно вводить в 1 триместр беременности, исключается кормление ребенка грудью, если мать принимает метронидазол.

Новые препараты – **тинидазол**, **орнидазол** – несколько менее токсичны, последний, в частности, не дает антабусоподобной реакции.

Полимиксины (в России – в основном полимиксин М): блокаторы синтеза белка и детергенты в отношении липидов клеточных мембран. Используют ограниченно, внутрь при дизентерии, колиэнтеритах, вызванных устойчивыми штаммами клебсиелл, эшерихий, псевдомонад. Вводят по 200-300 мг в 3-4 приема (детям – 10 мг/кг). Могут вызвать дисбактериоз, нейро- и нефротоксичность.

Фосфомицин-триметамол – сравнительно новый и редко используемый антибиотик. Как и пенициллин, блокирует синтез пептидогликана, подавляя образование его структурной единицы – ацетилмурамовой кислоты (а β -лактамы подавляют конечную реакцию – сборку пептидогликана). Поэтому возможен его эффект в отношении устойчивых к пенициллину штаммов и синергизм с последним. Используют при инфекциях мочевыводящих путей, при бактериурии у беременных. При этом эффективно и безопасно однократное введение 3 г антибиотика. В ряде случаев более эффективен, чем амоксициллин, обладает умеренной антистафилококковой активностью. Может вызывать диспепсические реакции, головокружение, повышать активность трансаминаз.

Химиопрепараты широкого спектра действия (ШСД)

Эта группа включает:

- пенициллины;
- карбапенемы;
- цефалоспорины;
- тетрациклины;
- хлорамфеникол.

Более слабые и старые препараты – сульфаниламиды и нитрофураны, диоксидин.

Пенициллины ШСД

Достаточно давно используют аминопенициллины (ампи- амоксициллин) и карбоксипенициллины (карбенициллин, тикарциллин).

Ампициллин – один из наиболее старых препаратов этой группы – альтернатива БП по действию на грампозитивную флору. По действию на ряд грамотрицательных бактерий с низким уровнем выделения β -лактамаз (кишечная палочка, сальмонеллы, шигеллы, некоторые штаммы протей) не уступает левомицетину, превосходит тетрациклины (и лучше всасывается). Можно использовать при сочетанном поражении палочкой инфлюэнцы и пневмококком – частой причиной пневмоний и отитов у детей до 3 лет (сейчас обычно для этой цели используют амоксициллин). Хорошо действует на энтерококки (при полимикробной инфекции последние обычно малоинвазивны).

Нередко используют вместе с аминогликозидами, в том числе при листериозном менингите (в США до 30%

менингитов – листериозной этиологии), в последнем случае может использоваться и в сочетании с цефалоспоридами, хотя обычно β -лактамы между собой не комбинируют. Хорошо проникает в ткани (слабо связывается с белками плазмы), накапливается в желчи, в моче. Проникает через плаценту, не оказывает тератогенного действия, можно использовать при внутриутробных инфекциях.

Средние дозы – 2-3 г в сутки внутрь (пища не влияет на всасывание) или парентерально; при необходимости вводят до 10 г. При нарушении фильтрации дозу снижают. Малотоксичен. В отношении пенициллиноустойчивых штаммов неэффективен. Зарубежные аналоги – **амоксициллин**, **тикарциллин**.

Амоксициллин, имеющий лучшие фармакокинетические параметры (полнота всасывания), чем ампициллин, включен в качестве основного препарата в стандарты фармакотерапии ЛОР-заболеваний (отит, синусит, тонзиллофарингит), острой внебольничной пневмонии, острого цистита и т. п. Эффективнее ампициллина в отношении палочки инфлюэнцы. Адекватная доза у взрослых при пневмококковой пневмонии – не менее 3 г в сутки, суточная доза для детей – 40 мг/кг.

Аминопенициллины противопоказаны при инфекционном мононуклеозе, поскольку примерно у 2/3 таких больных вызывают возникновение кореподобной сыпи, по-видимому, неаллергической природы, особенно на фоне аллопуринола, используемого при подагре.

За многие годы использования этих препаратов к ним возникло множество устойчивых микробных штаммов, что в основном связано с β -актамазной активностью. Имеется множество подвидов β -лактамаз, выделяемых кокками, энтеробактериями, синегнойной и гемофильной палочками; открываются все новые и новые, способные разрушать даже новейшие цефалоспорины (в большинстве случаев их обнаруживают у клебсиелл). Клавулановая кислота способна блокировать 2-ой, наиболее обширный класс (6 подвидов).

Всего β -лактамаз 6 классов, большинство их – плазмидного происхождения, чаще всего продуцируются грамотрицательной флорой, названы обычно инициалами пациентов, у которых были обнаружены (см. выше).

За последние годы созданы комбинации пенициллинов ШСД с ингибиторами β -лактамаз (ИЛ), – **аугментин** (содержит 0,25 г амоксициллина и 0,125 г – клавулановой кислоты), **уназин**, **султамезиллин**, **амоксиклав** с резко возросшей активностью в отношении ранее устойчивых штаммов (но госпитальная флора устойчива к амоксиклаву в 50% случаев). В частности, препарат **уназин** (ампициллин + сульбактам) лишь умеренно действует против синегнойной палочки, цитробактер, серраций, энтеробактер (однако по отношению к *Acinetobacter* он более активен). Вводят от 1,5 до 12 г в сутки в 3-4 приема. Для периоперативной химиопрофилактики однократно вводят до 3 г. «Защищенные» пенициллины активны против гемофильной палочки, клебсиелл, протей, некоторых штаммов бактериоидов.

Практически используемые ИЛ – **клавулановая к-та, сульбактам, тазобактам** – вещества, по структуре сходные с пенициллином и прочно связывающие β -лактамазы, что резко повышает их активность в отношении ранее устойчивых штаммов. Тазобактам по активности близок к клавулановой кислоте, сульбактам несколько менее активен:

Карбенициллин – в целом менее активен, чем ампициллин (в частности, в отношении грампозитивной флоры, клебсиелл), но эффект ярче в отношении синегнойной палочки; имеет антибактериодную активность. Вводят внутримышечно, внутривенно (растворы нестойкие!). Аналог его **карфенциллин** используют внутрь. Доза от 4-6 (при инфекциях мочевыводящих путей) до 30 г (при сепсисе) в сутки; детям – 50-400 мг/кг. При почечной недостаточности дозы снижают. Препарат снижает агрегацию тромбоцитов (имеется риск кровотечения), дает гипернатриемию (является динатриевой солью). Может давать тошноту, рвоту, иногда – токсический гепатит. *В связи с ростом числа устойчивых штаммов в последние годы используют ограниченно.*

Тикарциллин – у нас менее распространен, сходен с карбенициллином, но примерно в 2 раза активнее против синегнойной палочки. Эффективен против анаэробов (примерно в 75% случаев). Как и карбенициллин, снижает свертывание крови, может вызывать гипокалиемию и гипернатриемию (осторожность у больных тяжелой сердечной недостаточностью и гипертонией). Вводят внутривенно по 3 г (форма выпуска) в 300 мл физраствора в течение 30 мин (до 4-6 раз в день).

Имеется его сочетание с клавулановой кислотой – **тиментин** – используют по более широкому кругу показаний. Для лечения синегнойной инфекции карбоксипенициллины необходимо сочетать с аминогликозидами.

Все эти препараты несколько менее аллергогенны, чем природный пенициллин, но перекрестная аллергия сохраняется. При введении внутрь в больших дозах могут вызвать дисбактериоз – (в фекалиях обнаруживаются грибы, клебсиеллы). В процессе лечения возможно параллельное введение противогрибковых АБ, по окончании лечения – эубиотиков. На аминопенициллины описаны псевдоаллергические реакции: сыпь на внутренних поверхностях предплечий, особенно на фоне аллопуринола, используемого при подагре.

Уреидопенициллины

Относительно новая группа пенициллинов ШСД. Представлена препаратами **азлоциллин, мезлоциллин и пиперациллин**. Все вводятся парентерально, спектр действия значительно шире, чем у ампициллина, активнее против синегнойной палочки (**азло-** и **пипера-** в 4-8 раз активнее, чем мезлоциллин), клебсиелл и энтерококков (мезло- и пиперациллин, обычно они влияют и на анаэробов). Используют для периоперативной химиопрофилактики (например, мезло- 5 г однократно). Созда-

ют высокие концентрации в желчевыводящих путях, частично метаболизируются в печени.

Обычно их вводят 2-4 раза в сутки, дозы зависят от тяжести инфекции (при сепсисе **пиперациллин** – до 40 г), но в среднем – 4-8 г в сутки, у детей – 250 мг/кг в/в. Все они разрушаются β -лактамазами (создано сочетание пиперациллина с тазобактамом – **тазоцин** – на сегодня – один из вариантов монотерапии септических состояний); чем выше микробное обсеменение ткани, тем ниже активность этих препаратов (эффект инокуляции). Обычно их используют в комбинации с АГ.

У детей до 12 лет тазоцин не применяют.

Флора, устойчивая к ампициллину, карбенициллину, обычно устойчива и к азлоциллину (исключение – синегнойная палочка). Как и карбоксипенициллины, могут вызывать снижение свертывания крови – опасность выше при одновременном применении антиагрегантов либо тромболитиков. Бактерицидный эффект наступает относительно медленно. У больных муковисцидозом пиперациллин довольно часто вызывает гипертермию и кожные высыпания.

Все же уреидопенициллины – ценное дополнение к арсеналу антибиотиков.

Карбапенемы (тиенамицины)

Представлены в первую очередь препаратами **имипенем-циластатин** (тиенам), **меропенем** (меронем). По широте спектра, мощности действия – антибиотики номер один (на сегодняшний день). Эффективность препаратов связана с уникальными особенностями:

- маленькая молекула-цвиттерион проникает через микробную стенку не только через традиционные пориновые, но и сквозь ионные каналы; при этом проявляет эффективность в отношении метициллинрезистентных штаммов (правда, не всех), устойчивость которых связана со снижением проницаемости мембран для АБ;
- специфически ориентированная боковая цепь препятствует воздействию β -лактамаз;
- успешно блокируют транспептидазы, ведающие формой клетки и устойчивые к другим антибиотикам (ПСБ-2).

Высокоактивны в отношении подавляющего большинства штаммов грампозитивных и грамотрицательных аэробов и анаэробов. Умеренную активность проявляют против энтерококков, синегнойной палочки, гонококков (в последнем случае применять сверхмощный препарат широкого спектра вряд ли целесообразно).

Обычная доза имипенема при тяжелой инфекции – 2 г в сутки (в 4 приема), максимальная – до 4 г; детям – до 50-60 мг/кг в сутки. Капельно не вводят – разрушается.

Карбапенемы особенно ценны при тяжелых внутригоспитальных (нозокомиальных) инфекциях, они – по сути – единственная группа, позволяющая проводить

эффективную монотерапию. В частности, *тиенам* прекрасно проникает в ткани, в том числе в костную, легочную, перипанкреатическую зону – эффективен при панкреонекрозе, где инфекция присутствует в 2/3 случаев, показан при поражениях почти любой локализации.

При этом перекрестная резистентность с другими антибиотиками отсутствует.

С другими β -лактамами карбапенемы не сочетают.

Одни из наиболее эффективных препаратов для монотерапии сепсиса, где неадекватная антимикробная терапия (в частности, принятые у нас «эскалационные» варианты) – независимый фактор риска, повышающий смертность в 2 раза. Наиболее эффективны при «умеренной» тяжести состояния больного – 10-15 баллов по шкале АРАСНЕ-II. При этом снижается выделение эндотоксинов бактерий, так как под влиянием имипенема последние приобретают форму «сферопластов» (аналогично действуют аминогликозиды). Соответственно снижается выделение цитокинов (ИЛ-6, ФНО), играющих роль в развитии эндотоксического шока. (Дополнительно можно ввести *пентоксифиллин*, обладающий антицитокиновым действием, ГКС – антицитокиновый, противошоковый эффект, нормализация активности NO-синтетазы; эффект антимикробной терапии выше при введении комплекса иммуноглобулинов – препарата *пентаглобин* – 5 мл/кг 3 дня).

Карбапенемы – препараты выбора при тяжелой нейтропении (альтернатива – «защищенные» уреидопенициллины плюс аминогликозиды с последующим введением гликопептидов).

Спорным моментом является применение имипенема при менингитах. Традиционно оно не рекомендуется (препарат может усилить судорожную симптоматику за счет конкуренции за ГАМК-рецепторы), но в литературе встречаются данные об успешном лечении пневмококковых менингитов на фоне нейтропении, а также абсцессов мозга. Предпочтительным в этой ситуации является меропенем.

Карбапенемы – единственные из β -лактамов, обладающие, подобно АГ, выраженным постантибиотическим эффектом в отношении грамотрицательной флоры (эффект субингибирующих концентраций, ниже МПК) со снижением ее вирулентности.

Возможно, за счет центрального действия при капельном внутривенном введении тиенама больные жаловались на тошноту; снижение скорости инфузии ее снимало. Другие побочные эффекты – обычны для β -лактамов. Компонент циластатин введен для предотвращения разрушения имипенема почечными дигидропептидазами.

Меропенем стабилен к дигидропептидазам – не требует добавки циластатина, его можно вводить в вену болюсом (в течение 5 минут). К нему – меньше устойчивых штаммов синегнойной палочки. В то же время в России он существенно дороже, чем имипенем и име-

ются рекомендации о преимущественном включении в госпитальные формуляры именно имипенема.

Формы карбапенемов, предназначенные для внутримышечного введения, вводить в вену нельзя. В то же время внутримышечное введение имипенема используется как альтернатива внутривенному на последующих этапах лечения (ступенчатая терапия), что может оказаться экономически рациональным.

Препарат *буапенем* в дозе 15-35 мг/кг в сутки также проявляет высокую активность, а в дозе 90-100 мг/кг – излечивал гнойные менингиты у детей.

Клинически выраженные различия между карбапенемами по влиянию на грампозитивную и грамотрицательную флору отсутствуют.

Карбапенемы являются мощными индукторами β -лактамаз (сами они, однако, ими не разрушаются), поэтому непосредственно после их применения другие β -лактамы могут снижать активность. Эффект кратковременный (несколько часов) и реального клинического значения не имеет.

Цефалоспорины (ЦС)

Одна из наиболее популярных и хорошо знакомых врачам групп АБ.

Все они – β -лактамы, но по химической структуре неоднородны (делятся на цефемы, метоксицефемы и оксацифемы), поэтому разнятся и по эффективности. Механизм действия аналогичен пенициллинам, причем блокируются в основном ПСБ-1 и 3. В целом несколько менее алергогенны, чем пенициллины; перекрестная алергогенность с ними обычно не выражена (в 3-10%): можно попытаться использовать ЦС при аллергии к пенициллинам замедленного (но не немедленного!) типа.

По действию на грампозитивную флору преимуществ перед пенициллинами не имеют, на грамотрицательную обычно действуют лучше. Хорошо проникают в ткани (кроме простаты).

ЦС делят на несколько поколений.

К 1 поколению (терапевтическая альтернатива пенициллинам) относят *цефазолин* (кефзол, цефамезин и т. д.) – он длительно действует и незначительно метаболизируется, *цефпрозил* и др. 1 поколение ЦС наиболее активно против грампозитивной флоры, исключая энтерококки и МРС (по некоторым данным, могут подавлять МРС), в меньшей степени против некоторых грамотрицательных микробов (эшерихии, протеи). Вводят от 1 до 6 г в сутки в 3-4 приема (иногда – до 12 г), детям – до 100 мг/кг.

Широко используются при бронхолегочных заболеваниях, в хирургии, гинекологии (цефазолин – часто используемый препарат для периоперативной химиопрофилактики). Малоактивны против менингококков, энтерококков.

Особенно хороший эффект – при ЛОР-заболеваниях. В то же время очень многие штаммы к ним резистентны, особенно к *цефалексину* (кефлекс, споридекс),

который (как и **цефтрадин**, **цефадроксил** – дурацеф) применяется перорально. Последние 2 препарата чаще используют по 0,5-1 г 1-2 раза в день. Если цефалексин необходим в дозе выше 4 г в день, его целесообразно заменить каким-либо препаратом для парентерального введения.

Препараты 1 поколения проявляют умеренные гепатотоксические и нефротоксические свойства, противопоказаны, как и другие ЦС, при порфирии – нарушении порфиринового обмена, связанного с недостаточностью соответствующих ферментных систем печени.

Основным препаратом 2 поколения считается **цефуроксим** – используют как *per os* (на фоне приема пищи всасывание улучшается), так и парентерально (цефуроксим-аксетил). Ко 2 поколению относят также **цефокситин**, **цефомандол**, **цефотетан**; более новые – **лоракарбеф**, **цефотиам** – все вводятся парентерально; для перорального применения – **цефаклор**.

Они подавляют грампозитивную флору на уровне ЦС первого поколения, более активны в отношении грамотрицательной флоры (клебсиеллы, гемофильная палочка, протей (индолпозитивные инегативные), серрации) за счет лучшего проникновения через клеточную мембрану и большей устойчивости к β -лактамазам. На синегнойную палочку не действуют. Подавляют пенициллинустойчивые пневмококки (по другим данным, имеется перекрестная устойчивость).

Цефокситин – по структуре – цефамицин, мало разрушается β -лактамазами; высокоэффективен в отношении грамотрицательных анаэробов (бактероиды, фузобактерии), ценен при смешанных аэробно-анаэробных поражениях. В мировой практике является одним из наиболее часто применяемых препаратов для борьбы с колоректальной инфекцией. Вводят 4-12 г в сутки в 3-4 приема. На анаэробы действует и цефотетан (до 6 г в день в 2 приема). В России, однако, широкого применения не нашел.

Цефуроксим и **цефаклор** высокоэффективны против палочки инфлюэнцы, при этом цефуроксим (при парентеральном введении) хорошо проникает через ГЭБ, при менингите может вводиться до 9 г в день в 3 приема. Считается оптимальным препаратом для периперитивной химиопрофилактики. Цефаклор рекомендуют при внебольничных пневмониях, но в России используют весьма ограниченно.

Препараты ЦС-2 для приема *per os* считаются более активными, чем макролиды, в ЛОР-практике. Цефаклор – вводят в дозе 0,75-1,5 г в 3 приема, детям – 20-40 мг/кг. Всасываются, однако хуже, чем ЦС-1 (лишь на 50%), высока опасность дисбактериоза. Цефамандол и цефотетан нарушают свертывание крови (за счет N-метилтиотетразоловой боковой цепи) и могут проявить антабусоподобное действие.

ЦС 3 поколения – более эффективны, чем ЦС-1 и 2 по отношению к грамотрицательной флоре (энтеробактер, цитробактер, псевдомонады), поскольку разрушаются только некоторыми β -лактамазами расширенного спек-

тра. В то же время явно слабее (особенно цефтазидим) в отношении грампозитивной флоры (но активны в отношении стрептококков). Классические ЦС-3 вводятся парентерально, обычно 2-3 раза в сутки в дозе 2-6 г (цефотаксим – до 12 г), детям – 100 мг/кг. Составляют основу терапии тяжелых инфекций.

При общем сходстве препаратов имеются индивидуальные особенности, позволяющие подразделить эти препараты на 2 подгруппы – к первой относят цефотаксим и цефтриаксон, используемые наиболее широко, ко второй – другие ЦС-3, используемые по более ограниченному показанию.

Цефотаксим (клафоран) – наиболее знаком отечественным врачам. Устойчив к β -лактамазам, высокоактивен в отношении грамотрицательных аэробов, меньше, чем ЦС-1, выводится с мочой. Хорошо проникает в костную ткань – до 20% от концентрации в крови, цереброспинальную жидкость. Эффект удлиняется за счет активного метаболита (дезацетилцефотаксим). Клинически высокоактивен в отношении менингококков, гонококков, гемофильной палочки, морганеллы. Действует на пенициллинрезистентные штаммы пневмококков. Имеет широкий спектр показаний: инфекции верхних и нижних дыхательных путей, абдоминальные инфекции, инфекции малого таза, опорно-двигательного аппарата, мягких тканей, менингит, сепсис и т. д.

Наряду с цефазолином, цефуроксимом – препарат для периперитивной антибиотикопрофилактики – как «одной дозой» – во время премедикации, так и «сверхкороткой схемой» – 1-2 г интраоперационно и через 8-12 часов в течение суток. Более длительные схемы антибиотикопрофилактики (двое и даже несколько суток после операции) повышают риск суперинфекций и эндогенной инфекции за счет нарушенного биоценоза. Выбор конкретного антибиотика определяется предполагаемой патогенной флорой.

Цефтриаксон (лонгацеф, роцефин) – во многом сходен с цефотаксимом. Препарат длительного действия, достаточно вводить 1-2 раза в день; хорошо проникает и медленно удаляется из ЦНС – препарат выбора при гнойных поражениях мозга (при подозрении на листериозный менингит сочетают с ампициллином) – у новорожденных эта эффективность ниже. (В мозг хорошо проникают также метронидазол, хлорамфеникол, фузидин, но они быстрее удаляются из ЦНС (хориоидальными сплетениями), токсичнее и имеют более узкий спектр действия. Вызывая лизис микробов, антибиотики могут усилить воспаление и повреждение мозга, поэтому к ним обычно добавляют ГКС типа дексаметазона).

Цефтриаксон эффективен и при болезни Лайма (боррелиоз), актуальной для Тюменского региона. МРС обычно к нему устойчивы. Откладываясь в желчных путях, способствует сгущению желчи, возникновению псевдохолелитиаза (впоследствии конкременты рассасываются). В больших дозах снижает агрега-

цию тромбоцитов. За счет высокой степени связывания с альбуминами способен вытеснять другие агенты, следует соблюдать осторожность у детей с гипербилирубинемией. Препарат обычно клинически малоэффективен в отношении синегнойной палочки (как и цефотаксим).

Цефтазидим (кефадим, фортум, тазицеф, вицеф) – при общем широком спектре действия хуже других ЦС-3 действует на грампозитивную флору. Наиболее активен (и обычно применяется) против синегнойной палочки (активность примерно на уровне пиперациллина). Легче разрушается β -лактамазами. Сочетание с аминогликозидами снижает риск возникновения микробной резистентности.

Цефоперазон (цефобид) – по спектру и применению сходен с цефтазидимом. Выводится на 80% с желчью (остальное – почками), поэтому эффективен в желчных путях и не требует коррекции доз при почечной недостаточности. Вместе с тем риск гепатотоксических осложнений выше, чем у других ЦС. Может вызывать антабусоподобные реакции. Удобен в педиатрии. Плохо проходит через ГЭБ. Нарушает функции тромбоцитов, вызывает коагулопатии (профилактика – препараты витамина К). При необходимости вводят 12 и даже 16 г в день. Сочетание с сульбактамом (1:1) – **сульперазон** (4-6 г в сутки) высокоактивно в отношении ряда грампозитивных штаммов (кроме эпидермального и пиогенного стрептококков).

Цефтизоксим (эпоцелин) в целом сходен с цефотаксимом, но может влиять и на анаэробов (в некоторых руководствах часть указанных препаратов ошибочно отнесена к 4 поколению ЦС).

Латамоксеф (моксалактам) – более активен, чем другие ЦС-3, по отношению к анаэробам (но слабее, чем цефокситин); стабилен к β -лактамазам, но (как и цефоперазон, цефомандол, цефотетан, обладающие специфической N-метилтиотетразоловой боковой цепью) может вызвать коагулопатии и антабусоподобный эффект.

Пероральные ЦС-3 появились сравнительно недавно и широкого распространения пока не получили, в частности при внебольничных инфекциях дыхательных путей применение их нецелесообразно – на пневмококк и вообще грампозитивную флору действуют слабо.

Цефиксим – умеренная антистрептококковая, слабая антистафилококковая активность, активен против гемофильной палочки, моракселлы, гонококка, большинства грамотрицательных бактерий (но не синегнойной палочки); используют по 400 мг в день у взрослых и 8 мг/кг у детей в 2 приема. Может использоваться на 2 этапе после парентерального введения антибиотиков (ступенчатая терапия). Выделяется с желчью. В качестве побочного эффекта чаще отмечается диарея.

Цефпрозил, цефтибутен – обладают пролонгированным действием (их вводят 1 раз в день). Мало влияют на нормальную флору.

Из новых ЦС интересен **цефодизим** – препарат 2 (некоторые считают – 3) поколения – обладает иммуностимулирующим эффектом – прямое влияние на нейтрофилы.

ЦС 1-3 неэффективны в отношении энтерококков, листерий, *Cl. difficile*, МРС.

Препараты **цефепим** (максипим), **цефпиром** (кейтен) – считаются ЦС-4 поколения. Есть данные, что к ним – в 5 раз меньше устойчивых штаммов, чем к ЦС 3, за счет лучшего проникновения через клеточные мембраны (ЦС-4 – цвиттерионы, как и карбапенемы) и устойчивости к β -лактамазам; лучше действуют на грампозитивную флору, в какой-то степени способны связывать ПСБ-2.

Главная особенность – более высокая активность в отношении энтерококков и устойчивых стафилококков. При этом на грампозитивную флору лучше влияет цефпиром, а на грамотрицательную – цефепим (2 г через 12 час внутримышечно или внутривенно). В то же время на бактероиды, МРС, листерии препараты не действуют. К ним лишь умеренно чувствительны псевдомонады, иерсинии, ацинетобактер (да и энтерококки). В проведенных клинических исследованиях существенных отличий по результатам от ЦС-3 не было. Цефепим противопоказан при повышенной чувствительности к L-аргину (лекарственная форма его содержит).

Оценка чувствительности к цефпирому, проведенная на базе Тюменской ОКБ, выявила, что грамотрицательная флора чувствительна к нему лишь в 70% случаев.

Все ЦС, особенно 3 поколения, могут вести к селекции устойчивых штаммов, им свойственна перекрестная резистентность; их эффективность обратно пропорциональна степени микробной обсемененности, что связано с феноменом «кооперативной чувствительности» – (чувство локтя): в микробных популяциях накапливаются низкомолекулярные соединения (гомосериллактоны), при определенных концентрациях дерепрессирующие синтез факторов вирулентности. В то же время, в отличие от карбапенемов, ЦС не являются мощными индукторами β -лактамаз.

Монотерапия ЦС при сепсисе, после операций, на фоне нейтропении не рекомендуется. Обычно их вводят не дольше 5-7 дней, опасаясь дисбактериоза (псевдомембранозный колит). Предшествующая терапия ЦС-3 считается фактором риска для ИВЛ-ассоциированных пневмоний в блоках интенсивной терапии.

ЦС, как и другие β -лактамы, неактивны против микоплазмы, хламидий, легионелл. При почечной недостаточности, как правило, требуется коррекция дозы.

Тетрациклины (ТЦ)

Бактериостатики, блокаторы синтеза белка (связываются с 30S субъединицей рибосомы). Эффективны против α -гемолитического и негемолитического стрептококков, грамотрицательных палочек, риккетсий, спиро-

хет, микоплазмы и хламидий, возбудителей сибирской язвы, риккетсиозов. β -гемолитический стрептококк, стафилококки, пневмококки – малочувствительны к тетрациклинам. Внутри группы нередко обнаруживается перекрестная резистентность.

Ранее ТЦ были препаратами выбора в отношении анаэробных инфекций, но сейчас даже к новым препаратам чувствительность этих штаммов – не выше 50%.

Старые препараты (**тетрациклин, окситетрациклин**) используют сейчас в основном при уроинфекциях (особенно хламидийных) – до 2 г в день, нередко терапия длится две недели и более. Принимают натощак, запивая 1-2 стаканами воды. Препараты кальция, антациды резко снижают всасывание ТЦ.

В связи с широко известными токсическими свойствами: диспептические расстройства, влияние на ЦНС (атаксия, головокружение), фотосенсибилизация, псевдомембранозный колит, нефрогенный несахарный диабет, кандидозная суперинфекция, вмешательство в кальциевый обмен с нарушением структуры зубов и костей – в других областях медицины ТЦ используют ограниченно; беременным и детям до 8 лет противопоказаны. Усиливают катаболизм белка, что может усугубить почечную недостаточность. Существует опасность жирового перерождения печени (особенно у беременных).

В наименьшей степени эти токсические свойства выражены у **доксциклина** (вибрамицина) в связи с оригинальной фармакокинетикой – он повторно реабсорбируется в почках, поэтому применяется в суточной дозе 200 мг – примерно в 10 раз ниже, чем «старые» ТЦ (у детей 5 мг/кг в 2 приема). Выделяется с желчью, поэтому при нарушении функции почек коррекция дозы не нужна. Как «первичный» препарат близок по действию к макролидам и может применяться при бронхитах, пневмониях, ЛОР-патологии.

Для Тюменской области существенна его активность в профилактике боррелиоза – при укусе клещом – по 0,1 дважды в день 3-5 дней. Можно использовать и для профилактики малярии – эта проблема вновь становится актуальной.

В относительно меньших дозах вводят и другие ТЦ – **метациклин** (600 мг) и **миноциклин** (300 мг) – последний обычно дает головокружение, поэтому используется редко.

Хлорамфеникол (левомицетин) – ХА

Один из наиболее старых антибиотиков ШСД, блокатор синтеза белка (50S субъединица рибосомы); спектр действия шире, чем у ТЦ. Обычно используют при тяжелых инфекциях при резистентности или противопоказаниях к менее токсичным химиопрепаратам (в частности, у беременных, кормящих).

«Классический» ХА вводят внутрь, он прекрасно всасывается и хорошо проникает в ткани, хорошо прохо-

дит через ГЭБ (длительное время – до появления ЦС-3 – был основным антибиотиком для лечения менингита).

Стеарат ХА (эулевомицетин) всасывается хуже и требует ферментативного расщепления в печени для проявления эффекта (хотя лишен горького вкуса). Сукцинат ХА вводят внутривенно, при этом активный ХА должен отщепиться.

Современные показания к применению ХА ограничиваются менингитом, вызванным пневмо-, менингококком и палочкой инфлюэнцы (при неэффективности β -лактамов). При этом ХА бактерициден (в целом скорее бактериостатик) и эффективен (но вызывает лизис микробов, как и β -лактамы (дексаметазон снижает реакцию мозговой ткани на убитую микрофлору). При энтеробактериальных менингитах (*E. coli*) ХА – проявляет бактериостатический эффект и является малоактивным.

ХА используют при брюшном тифе и других сальмонеллезах, а также при риккетсиозах (сыпной тиф, пятнистая лихорадка), устойчивых к ТЦ. Подавляет бактериальную инфекцию (в том числе – при абсцессах мозга), причем до сих пор устойчивых штаммов очень мало – может быть в этой ситуации антибиотиком резерва. Обычно принимают по 50 мг/кг в сутки в 4 приема (максимум – 4 г) натощак с полным стаканом воды.

Побочные эффекты ХА:

Нередко дает диспепсические расстройства, гепатотоксичность.

Может, кроме того, дать 2 типа поражения костного мозга с анемией:

1. Обратимая дозозависимая анемия за счет вмешательства в метаболизм железа (обычно при высоких дозах у людей с поражениями печени, сочетается с повышением содержания Fe в сыворотке крови, лейко- и тромбопенией)
2. Необратимая, носящая характер идиосинкразии, апластическая анемия (бледная кожа, боли в горле, кровоизлияния) – 1 на 25000, видимо, обусловлена генетически, может проявиться уже после отмены ХА. Любые агенты, угнетающие кроветворение (дифенин, цитостатики, лучевая терапия) на фоне ХА нежелательны.

Следует делать анализ крови каждые 3 дня, прислушиваться к жалобам больных (слабость, боль в горле, кровоизлияния и т. п.).

Препарат может вызвать также нарушения зрения, периферические невриты и серый синдром – кардиогенный шок у детей за счет токсического влияния на сердце неметаболизировавшегося ХА.

ХА – конкурент за связывание с рибосомами (с ослаблением эффекта) таких препаратов, как макролиды и линкозамиды. В то же время действие ряда препаратов (например, антидиабетических) может усилить, так как является ингибитором печеночных ферментов.

Появился препарат тиамфеникол (по 500 мг 2-3 раза в день) – несколько менее токсичный. Имеется форма

(в комбинации с ацетилцистеином) для ингаляционного введения. Контроль крови и функции почек, тем не менее, необходим.

Применение ХА (или тетрациклинов) может вести к микробной полирезистентности за счет нарушения проницаемости мембран (исчезновение пориновых каналов).

В связи с распространенностью специальное внимание уделяют антибиотикотерапии бронхолегочных заболеваний. Пневмония до сих пор является причиной смерти примерно 10% амбулаторных и 20% – стационарных больных.

В частности, при хронических обструктивных заболеваниях легких в 85% возбудитель – пневмококк, гемофильная палочка или моракселла, часто сочетающиеся с вирусной патологией. При этом антибиотики дают эффект, если у больных наблюдаются все три «виннипегских критерия» – усиление одышки, увеличение объема мокроты, гнойный характер последней.

Примерно равноэффективными при этом являются аминогликозиды, тетрациклины, макролиды, оральные цефалоспорины, «защищенные» аминопенициллины, грепафлоксацин.

Критерии достаточности антибиотикотерапии: отсутствие ухудшения клиники, нейтропенического сдвига, прогрессирования по данным рентгенограммы. Другие обычные показатели воспаления нормализуются позже (не требуют продолжения антибиотикотерапии).

Эффект антибиотиков повышается на фоне оксигенации, введения бронхолитиков и воздержанности в применении транквилизаторов, снотворных, диуретиков.

Специальные программы антибиотикотерапии разработаны для лечения пневмоний. Детальное их рассмотрение выходит за рамки данного раздела (см. приложение 2), но вкратце следует отметить, что при неосложненных *внебольничных* пневмониях (возбудители – пневмококк, гемофильная палочка, атипичные бактерии) препаратами выбора считаются амоксициллин и макролиды (внутрь). Хорошо зарекомендовали себя «респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин).

При тяжелом течении и осложнениях антибиотики вводят парентерально (ампициллин, защищенные пенициллины, ЦС-3 или макролиды, реже – фторхинолоны или карбапенемы).

При *внутрибольничных* пневмониях (в этиологии существенна роль золотистого стафилококка, энтеробактерий) – в зависимости от тяжести – защищенные пенициллины или ЦС-2 в сочетании с АГ, ЦС-3 или 4, защищенные карбокси- или уреидопенициллины, карбапенемы. Разумеется, учитывают клинический эффект и лабораторные данные по чувствительности (при псевдомонадной этиологии – цефтазидим, аминогликозиды).

При абсцедирующей пневмонии (стафилококк, клебсиелла) – при необходимости – оксациллин, ванкомицин или тейкопланин, рифампицин в сочетании

с ципрофлоксацином, ЦС-3 или 4, защищенные амино- или уреидопенициллины, защищенные цефалоспорины, карбапенемы.

Сульфаниламиды (СА), нитрофураны (НФ), другие препараты

СА сейчас применяются ограниченно, в основном – в комбинации с триметопримом (*котримоксазол*), которая более эффективна в связи с блокадой синтеза фолиевой кислоты в нескольких участках и способна несколько повышать активность иммунной системы на фоне иммунодефицита (в частности, находит применение при пневмоцистных пневмониях у больных ВИЧ-инфекцией). Котримоксазол (бисептол, бактрим и т. д.) способен подавлять рост МРС, листерий, возбудителей чумы, бруцеллеза. Тем не менее и к этому препарату достаточно много устойчивых штаммов. За рубежом применяется достаточно широко, но в отечественной практике сейчас не рекомендуется (в связи с многолетним бесконтрольным применением).

Обычно используют при обострениях бронхита (но не при внебольничных пневмониях), отитах, поражениях ЖКТ и мочевыводящих путей (3-дневный курс в домашних условиях). Возможно также применение при септицемии, эндокардитах. Обычная доза – 0,48–0,96 г дважды в день внутрь натощак или парентерально. У беременных нежелателен. Может вызвать гиперкалиемию, повреждение печени, почек, щитовидной железы, синдром Стивенса-Джонсона, причем у больных с ВИЧ-инфекцией риск осложнений выше.

Значительно реже применяют длительно действующие СА типа *сульфалена*.

СА разрушаются в печени (при этом *сульфадиметоксин* особенно опасен у детей – процесс его связывания с глюкуроном у них ослаблен). Выделяются в основном в мочу – ее подщелачивание усиливает местное действие СА и снижает риск кристаллурии. СА – препараты ШСД, но многие штаммы к ним устойчивы. Токсичность невысока (иногда – лейкопения, гипотиреоз, снижение слуха, зрения). Наиболее опасны – аллергические реакции типа синдрома Лайелла (обычно на сульфален). При появлении любой сыпи СА следует немедленно отменить.

Токсичность СА возрастает на фоне НПВС (последние вытесняют их из связи с белком). По этому же механизму сами СА усиливают эффект непрямых антикоагулянтов, антидиабетических препаратов. В конце беременности нежелательны (возможна «ядерная желтуха» новорожденного за счет вытеснения из связи с белком билирубина, имбибирующего области ядер черепгомозговых нервов). Пролонгированные СА проявляют антагонизм с нитрофуранами. Препараты короткого действия в мире практически не применяют.

НФ – бактерицидные препараты, механизм действия связан с инактивацией белков рибосом.

Используются в основном для подавления инфекций мочевыводящих путей (**фурадонин**) и кишечника, желчевыводящих путей (**фуразолидон**) – 200-400 мг в день в 4 приема. Менее активны и более токсичны (невропатии, пневмониты, аллергические реакции), в сравнении с большинством описанных выше антибиотиков, антагонисты с ФХ, ХА. У детей с дефицитом Г6ФДГ могут вызвать гемолиз. При остром пиелонефрите не назначают – концентрация в ткани почек обычно недостаточна.

Фуразолидон является ингибитором МАО, с вытекающими ограничениями (продукты, содержащие тирамин, трициклические антидепрессанты (амитриптилин) на его фоне могут вызвать повышение АД). Препараты могут окрасить мочу в темно-коричневый цвет. Антагонисты хинолонов (см. выше). Противопоказаны беременным. Основное преимущество – сравнительно низкая стоимость – нередко не окупается, тем более, что появились данные о канцерогенном действии НФ.

Диоксидин в России (и более нигде) используют в качестве антибиотика ШСД. Это препарат глубокого резерва (по жизненным показаниям при неэффективности других АБ), вводится внутривенно. Аллергогенен (профилактика – антигистаминные средства), может вызвать недостаточность надпочечников. У беременных, естественно, противопоказан.

Противогрибковые антибиотики

Местные грибковые поражения (дерматомикозы, онихомикозы) и препараты для их лечения обычно рассматриваются в курсе кожных болезней.

Системные микозы (чаще всего – системный кандидоз, реже – аспергиллез, бластомикоз и др.) актуальны, в первую очередь, у иммунокомпрометированных больных (ВИЧ, гемобластозы, онкопатология).

Все противогрибковые антибиотики (начиная с *нистатина*) – ионофоры цитоплазматической мембраны, нарушают биосинтез стероидов, в частности эргостерола, отсутствующего в клетках животных, формируют в мембранах грибов водные каналы. В то же время на биосинтез холестерина мембран животных клеток влияют мало. В последние годы грибы – одна из частых причин тяжелых внутригоспитальных инфекций, в частности, системный кандидоз возникает за счет транслокации (проникновения) грибов в системный кровоток при снижении барьерной функции кишечника.

Объектом действия *нистатина* и *леворина* являются грибки рода *Candida*, препараты используются только для местного эффекта (наружно или внутрь), малотоксичны.

Амфотерицин («золотой стандарт») препарат широкого спектра (эффективен практически при всех системных микозах, но используют только при тяжелых формах заболеваний. Вводят, как правило, внутривенно (0,1% коллоидная суспензия – 100-250 мкг/кг –

до 50 мг в сутки). Кроме того, может вводиться в полость, эндолумбально. Вначале вводят пробную дозу. Инфузия длится 2-6 часов. Резистентность к препарату развивается медленно. Имеется препарат **фунгизон** – сочетание амфотерицина с детергентом дезоксихолом.

Основные нежелательные эффекты – нефротоксичность (и усиление действия других нефротоксинов) и гипокалиемия, усиливающаяся ГКС, гликозидами и диуретиками (возможно, с этим связана кардиотоксичность). Может давать и другие побочные эффекты, но гораздо реже. У беременных используют только по жизненным показаниям. Аналоги – (**амфоглюкамин**, **микогептин**) – вводят внутрь. Их действие может усиливать рифампицин. Появился «липосомальный» амфотерицин (**амбизом**) со сниженным токсическим потенциалом: не проникает в почки; действующее вещество высвобождается из липосом только при контакте с клетками гриба.

Большая группа фунгицидов – *азолы* – ингибируют биосинтез эргостерола, блокируя фермент 14- α -деметилазу.

Флуконазол (дифлукан, микосист, форкан) – триазольное соединение, более безопасен, чем амфотерицин, хотя спектр действия уже, в частности, действует не на все виды кандид. Тем не менее – один из основных препаратов для лечения системного кандидоза, в том числе – кандидосепсиса, с учетом, что наиболее частый возбудитель – *C. albicans*. Имеются формы для внутреннего и парентерального введения (возможность «ступенчатой» терапии. При вагинальном кандидозе вводят 150 мг препарата однократно.

Итраконазол (орунгал) можно применять внутрь (по 0,2 дважды в день). Эффективен при аспергиллезе, против *C. glabrata*, на которые флуконазол не действует. Вместе с тем для него описан кардиотоксический эффект. Новый препарат **вориконазол** также может влиять на устойчивые к флуконазолу штаммы.

Клотримазол (кандид, канестен, низорал) – высокоэффективный препарат, в том числе – при местном применении. В то же время использование высоких доз у молодых мужчин с целью резорбтивного действия может вызвать снижение потенции за счет антагонизма с гонадотропинами и нарушения биосинтеза стероидов. Через ГЭБ, в отличие от флуконазола, не проникает. Сейчас его практически используют только местно.

Все азолы за счет связывания с системой цитохрома Р-450 способны менять метаболизм и эффективность ряда лекарств (контрацептивы, сахароснижающие и др.). Проявляют гепатотоксические свойства (в меньшей степени – флуконазол).

Препарат **тербинафин** (ламизил, экзифин) – производное N-метилнафталила – блокирует другой фермент – сквален-эпоксидазу. Как и амфотерицин (и в отличие от азолов) – фунгицид (как за счет блокады синтеза стероидов, так и за счет накопления в грибах токсичного сквалена). На синтез стероидов макроорганизма

не влияет, не вмешивается в метаболизм лекарств, имеет более широкий спектр, в сравнении с азолами. Считается одним из наиболее эффективных препаратов, в том числе для местного действия при дерматомикозах, но по другим показаниям, несмотря на широкий спектр действия, не применяется.

Гризеофульвин используется ограниченно – менее эффективен, требует длительных курсов и значительно токсичнее. Против грибов в какой-то мере эффективен и **нитроксалин**, однако, как уже упоминалось, в большинстве стран производные оксихинолина запрещены к применению.

Антивирусные препараты

Трудность использования этой группы препаратов – из-за тесной связи процессов репродукции вируса с метаболизмом клетки хозяина, что затрудняет «избирательную токсичность» (Альберт). Лишь единичные лекарства эффективно действуют на вирусы, существенно не повреждая клетки. При этом они либо подавляют отдельные этапы репродукции вируса (пенетрацию, депротенинизацию, синтез и функции нуклеиновых кислот либо белков), либо влияют на клетки хозяина (меняют их метаболизм либо способствуют элиминации). Структурно препараты делятся на 2 большие группы – аномальные нуклеозиды и препараты другого строения.

Определенные успехи достигнуты в подавлении активности вируса гриппа некоторых других респираторных вирусов, простого герпеса, цитомегаловирусов, в какой-то мере – ВИЧ и вирусного гепатита.

Амантадин и ремантадин (последний менее токсичен) используют для профилактики и раннего лечения в период эпидемий гриппа типа А (но не В или С). Для профилактики вводят по 100 мг × 2 р в течение всего времени течения эпидемии, эффект наступает немедленно. Для лечения обычно вводят 5 дней. Детям 1-9 лет – 4-8 мг/кг в 2 приема. У пожилых при поражении почек дозу снижают. Использование у больных облегчает и слегка укорачивает течение болезни. Побочные эффекты – обычно диспептические расстройства и нарушения со стороны ЦНС (бессонница, депрессия, нарушения внимания и т. д.). Обнаруживаются эти явления обычно в первые 48 часов применения, часто проходят в процессе лечения.

Рибавирин – синтетический нуклеотид – оказывает умеренный эффект при гриппе В и С, а также в отношении респираторных синцитиальных вирусов. Чаще используют для профилактики у детей со сниженным иммунитетом. Вводят по 1 г через 6 часов 4 дня, затем дозу снижают. Наиболее важный побочный эффект – гемолиз.

Ацикловир (зовиракс) – наиболее активный препарат при вирусе простого герпеса. Нуклеотид (аналог деокси-гуанозина). Гуанозин – один из самых частых концевых и внутренних нуклеозидов ДНК герпесвирусов. Фосфо-

рилируясь герпес-специфическим вирусным энзимом (тимидинкиназой), ацикловир превращается в активный трифосфат, подавляющий вирусную ДНК-полимеразу. Концентрация препарата в пораженных вирусом клетках в 100 раз выше, чем в нормальных (в них нет тимидинкиназы). Те штаммы вируса, которые не продуцируют тимидинкиназу, устойчивы к ацикловиру.

Введение внутрь эффективно при поражениях кожи, полости рта, гениталий (генитальный герпес). Вводят по 200 мг 5-6 раз в день, при сниженном иммунитете – до 500 мг, обычно 7-10 дней, можно дополнить локальным нанесением мази с препаратом. При частых обострениях лечение может длиться до 6 мес; к сожалению, затем вновь возникают рецидивы. Имеются формы для внутривенного введения при тяжелом течении и при герпетическом энцефалите (10 мг/кг через 8 час). Лучший эффект – у молодых лиц и до того, как больной упадет в кому. Побочные явления – нечасто: диспептические расстройства, головная боль; при внутривенном введении – выпадение кристаллов в почках – вводить не быстрее, чем в течение часа.

Имеется ряд аналогов – **валацикловир** (валтрекс) со значительно лучшей биодоступностью при введении внутрь, за счет отличий в механизме действия может в ряде случаев быть активнее.

Идоксуридин, видарабин, трифлюридин (последний – для местного применения) – также нуклеозиды, нарушающие синтез вирусной ДНК. Могут быть использованы вместо ацикловира (обычно с меньшим эффектом). Более токсичны для костного мозга и печени. Видарабин используют и системно при энцефалите: смертность снижается в 2 раза, но большое число выживших детей отстает в развитии.

Ганцикловир – сходен с зовираксом по структуре и механизму действия. Внутрь всасывается плохо, вводят в вену; хорошо проникает в ткани (ликвор, глаз). Используют при цитомегаловирусной инфекции тяжелого течения (в частности, сопутствующей ВИЧ-инфекции), угрожающей жизни или зрению. При нетяжелом течении не используют, т. к. препарат высокотоксичен: нейтро-, тромбоцитопения возникают почти в половине случаев.

На цитомегаловирусы и Herpes simplex действует также **фоскарнет** – производное пирофосфата – непосредственно блокирует ДНК-полимеразу. Влияет и на ретровирусы.

Зидовудин (азидотимидин) – основной препарат против ВИЧ-инфекции (сейчас используют также **ди-деоксиинозин**). Превращаясь в клетке в трифосфат, блокирует вирусную ДНК-полимеразу (ревертаза, обратная транскриптаза), необходимую для репликации ДНК. Вводят по 200 мг 4 р в день в течение месяца; замедляет прогрессирование симптоматики. Подавляет костномозговое кроветворение, дает диспептические нарушения, расстройства функции печени, ЦНС. Другой препарат – **ламивудин** – используют в комплексной терапии.

Принципиально новым подходом к борьбе с ВИЧ-инфекцией представляется использование блокаторов вирусной протеазы, участвующей в сборке вириона на выходе из пораженной клетки. Первый препарат такого рода **индинавир** (криксиван) (800 мг внутрь 3 раза в день) резко улучшил возможности снижения уровня ВИЧ в организме больных с повышением числа клеток – хелперов. Применение трех упомянутых препаратов в комбинации снижало проявление клинических признаков СПИД.

Интерфероны (ИФ) – вещества гликопротеиновой природы, выделенные из клеток, пораженных вирусами или другими нуклеиновыми кислотами. За счет неясного механизма блокируют трансляцию и транскрипцию вирусной ДНК, репликацию вирусов, не нарушая функций клеток хозяина. Являются цитокинами.

В качестве лекарственных препаратов используют α -ИФ, которые активнее, чем γ -ИФ, стимулируют натуральные киллеры, повышают выработку противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО- α и др). Обладают видовой специфичностью. Помимо природных (**велферон, эгиферон**), появились рекомбинантные ИФ (**берофор, гаммаферон, реаферон** и др.). Лечение проводят несколько недель, дозируют в млн условных единиц. Могут быть эффективны при герпесе, гепатите В, С, гриппе и ОРВИ (ингаляции α -ИФ используют для профилактики, особенно в группах риска (дети, пожилые люди), цитомегаловирусной и ВИЧ-инфекции.

Нередко ИФ вызывают лихорадку, головную боль, миалгии, артралгии, диспептические расстройства, меняют АД и ЧСС. В высоких дозах могут парадоксально нарушать иммунный статус (фурункулез, вирусные инфекции), угнетать кроветворение.

Многие препараты, улучшающие иммунные показатели (**дибазол, циклоферон, кагоцел, амиксин**) являются низкомолекулярными индукторами интерферонов. К высокомолекулярным индукторам относят препараты РНК (**ларифан, ридостин**). Широкому применению индукторов препятствует гипореактивность, наступающая после их повторного введения, а также «неотвечаемость» даже на первое введение. Эффективны при некоторых видах опухолей, усиливают сопротивляемость организма, улучшая эффект антибактериальной терапии.

К иммуностимуляторам относят **тактивин, тималин, ликопид** и др. Конечный эффект малопредсказуем.

Рибомунил – комплекс рибосомальных фракций 4 видов бактерий, наиболее часто вызывающих инфекции дыхательных путей (клебсиелла, диплококк, пиогенный стрептококк, палочка инфлюэнцы). По-видимому, оказывает иммуностимулирующее действие. Применяют по специальной схеме (3 таблетки 1 раз в 4 дня, затем 4 дня каждого месяца – 5 месяцев).

В последние годы на фоне нарушенного иммунитета эффективность антибиотикотерапии пытаются усилить введением больному колониестимулирующих факторов, гипериммунной плазмы, моноклональных антител против эндотоксинов (обычно при сепсисе) и других агентов, усиливающих иммунитет.

Перспективным направлением поиска новых антибиотиков представляется блокада синтеза факторов вирулентности и адгезии (гистидинпротеинкиназы). Вместе с тем большинство задач рациональной антибактериальной терапии можно решить при грамотном клинико-фармакологическом подходе к применению уже имеющихся препаратов.

Дозы основных антибактериальных препаратов

Антибиотик	Дозы	Дозы при тяжелых инфекциях
Бензилпенициллин	1,3 млн. ЕД в/в каждые 4-6 ч	
Оксациллин	2,0 г в/в каждые 4-6 ч	
Ампициллин	0,5-1,0 г внутрь, в/в или в/м каждые 6 ч	6-8 г/сут в/в в 4 введения
Амоксициллин	0,5-1,0 г внутрь каждые 8 ч	
Амоксициллин/клавуланат	0,5 г внутрь каждые 6-8 ч; 1,0-2,0 г в/в каждые 6-8 ч	
Ампициллин/сульбактам	1,0-2,0 г в/в каждые 8-12 ч	12 г/сут в/в в 4 введения
Феноксиметилпенициллин	0,25-0,5 г 4 раза в сутки внутрь	
Бензатин бензилпенициллин	1,2 млн. ЕД в/м	
Азлоциллин	3 г 4 раза в сутки в/в	
Тикарциллин/клавуланат	3,1 г 4-6 раз в сутки в/в	
Пиперациллин/тазобактам	3,375 г 4 раза в сутки в/в	13,5-18 г/сут в/в в 3-4 введения
Цефазолин	1,0-2,0 г в/в каждые 8-12 ч	
Цефуроксим	0,75-1,5 г в/в каждые 8 ч	9 г/сут в/в, в/м в 3 введения
Цефуроксим аксетил	0,5 г внутрь каждые 12 ч	
Цефотаксим	1,0-2,0 г в/в каждые 4-8 ч	
Цефтриаксон	1,0-2,0 г в/в однократно в сутки	2-4 г/сут в/в, в/м в 1-2 введения
Цефтазидим	2,0 г каждые 8-12 ч	
Цефоперазон	1,0-2,0 г в/в каждые 8-12 ч	8-12 г/сут в/в, в/м 2-3 введения
Цефаклор	0,5 г внутрь каждые 8 ч	
Цефепим	2,0 г в/в каждые 12 ч	
Цефалексин	0,5-1,0 г каждые 6 ч внутрь	
Цефадроксил	1,0 г каждые 12 ч внутрь	
Имипенем	0,5 г в/в каждые 6 ч	3-4 г/сут в/в в 3-4 введения
Меропенем	0,5 г в/в каждые 6-8 ч	3-4 г/сут в/в, в/м в 3-4 введения
Азтреонам	2,0 г в/в каждые 8 ч	8-12 г/сут в/в, в/м в 3-4 введения
Эритромицин	0,5 г внутрь каждые 6 ч; 1,0 г в/в каждые 6 ч	
Кларитромицин	0,5 г внутрь каждые 12 ч; 0,5 г в/в каждые 12 ч	
Азитромицин	3-дневный курс: по 0,5 г внутрь каждые 24 ч 5-дневный курс: 0,5 г в первый день, затем по 0,25 г каждые 24 ч	
Спирамицин (ровамицин)	3 млн. МЕ внутрь каждые 12 ч 1,5-3,0 млн. МЕ в/в каждые 12 ч	
Мидекамицин	0,4 г внутрь каждые 8 ч	
Гентамицин	3-5 мг/кг/сут в/в в 1 введение	
Тобрамицин	5 мг/кг/сут в/в в 1 введение	
Нетилмицин	4-6 мг/кг/сут в/в в 1 введение	
Амикацин	15 мг/кг/сут в/в в 1 введение	
Ципрофлоксацин	0,5-0,75 г внутрь каждые 12 ч 0,4 г в/в каждые 12 ч	0,4-0,8 г/сут в/в в 2 введения
Офлоксацин	0,4 г внутрь и в/в каждые 12 ч	
Пефлоксацин	0,4 г внутрь и в/в каждые 12 ч	
Норфлоксацин	0,4 г внутрь и в/в каждые 12 ч	
Линкомицин	0,5 г внутрь каждые 6-8 ч 0,6-1,2 г в/в каждые 12 ч	
Клиндамицин	0,6-0,9 г в/в каждые 8 ч 0,15-0,6 г внутрь каждые 6-8 ч	2,7-3,6 г/сут в/в, в/м в 3-4 введения
Ванкомицин	1,0 г в/в каждые 12 ч	
Тейкопланин	0,4 г в/в, в/м в 1 введение	12 мг/кг/сут в/в, в/м в 1 введение
Рифампицин	0,5 г в/в каждые 12 ч	
Доксициклин	0,2 г внутрь или в/в каждые 24 ч	
Метронидазол	0,5 г внутрь каждые 8 ч 0,5-1,0 г в/в каждые 8-12 ч	

Часть III



КАРДИОЛОГИЯ

Глава 1.	Строение сердечно-сосудистой системы	178
Глава 2.	Патофизиология системы кровообращения	183
Глава 3.	Исследование больных с патологией сердечно-сосудистой системы. Расспрос и осмотр больных. Пальпация и перкуссия сердца	229
Глава 4.	Аускультация сердца. Тоны сердца в норме и патологии	233
Глава 5.	Шумы сердца	236
Глава 6.	Техника измерения артериального давления	239
Глава 7.	Патохимия сердечно-сосудистой системы	242
Глава 8.	Митральные пороки сердца	249
Глава 9.	Пороки аортального клапана	254
Глава 10.	Ревматизм	262
Глава 11.	Миокардиты	268
Глава 12.	Инфекционный эндокардит	271
Глава 13.	Артериальные гипертензии. Гипертоническая болезнь	283
Глава 14.	Клиническая фармакология средств, используемых при артериальной гипертензии	297
Глава 15.	Расслоение аорты	304
Глава 16.	Ишемическая болезнь сердца, хронические формы	307
Глава 17.	Клиническая фармакология средств для профилактики и лечения ИБС	315
Глава 18.	Инфаркт миокарда	324
Глава 19.	Острый коронарный синдром	333
Глава 20.	Нарушения ритма и проводимости сердца	338
Глава 21.	Клиническая фармакология антиаритмических средств	350
Глава 22.	Недостаточность кровообращения, хронические формы	362
Глава 23.	Клиническая фармакология средств, используемых при сердечной недостаточности	373
Глава 24.	Недостаточность кровообращения, острые формы	381

Круги кровообращения

Центральным органом кровообращения является сердце. Оно представляет собой полый мышечный орган, состоящий из двух половин: левой – артериальной и правой – венозной. Каждая половина состоит из сообщающихся между собой предсердия и желудочка сердца.

Венозная кровь по венам поступает в правое предсердие и далее в правый желудочек сердца, из последнего – в легочный ствол, откуда по легочным артериям следует в правое и левое легкое. Здесь ветви легочных артерий разветвляются до мельчайших сосудов – капилляров.

В легких венозная кровь насыщается кислородом, становится артериальной и по четырем легочным венам направляется в левое предсердие, далее поступает в левый желудочек сердца. Из левого желудочка сердца кровь поступает в самую крупную артериальную магистраль – аорту и по ее ветвям, распадающимся в тканях организма до капилляров, разносится по всему телу. Отдав кислород тканям и приняв из них двуокись углерода, кровь становится венозной. Капилляры, вновь соединяясь между собой, образуют вены.

Все вены тела соединяются в два крупных ствола – верхнюю полую вену и нижнюю полую вену. В верхнюю полую вену собирается кровь из областей и органов головы и шеи, верхних конечностей и некоторых участков стенок туловища. Нижняя полая вена наполняется кровью от нижних конечностей, стенок и органов тазовой и брюшной полостей.

Обе полые вены приносят кровь в правое предсердие, куда поступает также венозная кровь из самого сердца. Так замыкается круг кровообращения. Этот путь крови разделяется на малый и большой круг кровообращения (рис. 8; см. прил.).

Малый круг кровообращения (легочный) начинается от правого желудочка сердца легочным стволом, включает разветвления легочного ствола до капиллярной сети легких; и легочные вены, впадающие в левое предсердие.

Большой круг кровообращения (телесный) начинается от левого желудочка сердца аортой, включает все

ее ветви, капиллярную сеть и вены органов и тканей всего тела и заканчивается в правом предсердии.

Следовательно, кровообращение совершается по двум связанным между собой кругам кровообращения.

Сердце

Внешнее строение

Сердце, *cor*, представляет собой почти конусообразный полый орган с хорошо развитыми мышечными стенками. Оно располагается в нижнем отделе переднего средостения на сухожильном центре диафрагмы, между правым и левым плевральными мешками, заключено в перикард, *pericardium*, и фиксировано крупными кровеносными сосудами.

Сердце имеет более короткую округлую, иногда более удлиненную острую форму; в наполненном состоянии по величине оно приблизительно соответствует кулаку исследуемого человека. Размеры сердца взрослого человека индивидуальны. Так, длина его достигает 12-15 см, ширина (поперечный размер) составляет 8-11 см, а переднезадний размер (толщина) – 6×8 см.

Масса сердца колеблется от 220 до 300 г, а у людей, занимающихся спортом, составляет 400-450 г. У мужчин размеры и масса сердца больше, чем у женщин, и стенки его несколько толще.

Задневерхняя расширенная часть сердца называется основанием сердца, *basis cordis*, в него открываются крупные вены и из него выходят крупные артерии. Передненижняя свободно лежащая часть сердца называется верхушкой сердца, *apex cordis*.

Из двух поверхностей сердца нижняя, уплощенная, диафрагмальная поверхность, *facies diaphragmatica (inferior)*, прилегает к диафрагме. Передняя, более выпуклая грудинно-реберная поверхность, *facies sternocostalis (anterior)*, обращена к груди и реберным хрящам. Поверхности переходят одна в другую закругленными краями, при этом правый край (поверхность), *margo dexter*, более длинный и острый, левая легочная (боковая) поверхность, *facies pulmonalis*, – более короткая и округлая.

На поверхности сердца различают три борозды. Венечная борозда, *sulcus coronarius*, располагается на границе между предсердиями и желудочками. Передняя и задняя межжелудочковые борозды, *suici interventriculares anterior et posterior*, отделяют один желудочек от другого. На грудинно-реберной поверхности венечная борозда доходит до краев легочного ствола. Место перехода передней межжелудочковой борозды в заднюю соответствует небольшому углублению – вырезке верхушки сердца, *incisura apicis cordis*. В бороздах залегают сосуды сердца.

Полость сердца

Полость сердца разделяется на четыре камеры: правое предсердие, *atrium dextrum*, правый желудочек, *ventriculus dexter*, левое предсердие, *atrium sinistrum* и левый желудочек, *ventriculus sinister* (рис. 9; см. прил.).

Полости предсердий отделяются одна от другой межпредсердной перегородкой, *septum interatriale*, полости желудочков – межжелудочковой перегородкой, *septum interventriculare*: положение последней соответствует на поверхности сердца передней и задней межжелудочковым бороздам.

Между предсердиями и желудочками различают предсердно-желудочковую перегородку, *septum atrioventriculare*.

Предсердия сообщаются с соответствующими желудочками сердца посредством предсердно-желудочковых отверстий, *ostia atrioventricularia*: правое предсердие с правым желудочком – через правое предсердно-желудочковое отверстие, *ostium atrioventriculare dextrum*, левое предсердие с левым желудочком – через левое предсердно-желудочковое отверстие, *ostium atrioventriculare sinistrum*.

При изучении камер сердца необходимо учитывать разницу между терминами PNA, определяющими поверхности сердца, и обозначениями, которые используются в клинической медицине и патоморфологии для описания стенок самих камер сердца.

Клапанный аппарат сердца

Правый желудочек сообщается с правым предсердием (рис. 10; см. прил.) через правое предсердно-желудочковое отверстие (*ostium atrioventriculare dextrum*), где имеется трехстворчатый клапан (*valva atrioventricularis dextra*). Передняя створка клапана (*cuspis anterior*) укреплена у передней периферии предсердно-желудочкового отверстия, створка перегородки (*cuspis septalis*) – у медиальной его периферии и задняя створка (*cuspis posterior*) – у латерально-задней периферии. Иногда трехстворчатый клапан имеет не 3 створки, а 5 или 7. Число створок соответствует и число сосочковых мышц (*mm. papillares*). Сосочковые мышцы выступают в полость правого желудочка; от вершины их к свободному

краю створок проходят тонкие и очень прочные сухожильные струны (*chordae tendaeae*). Также имеются мышечные трабекулы (*trabeculae caeae*). Артериальное отверстие правого желудочка (*ostium arteriosum dextrum*) соединяет артериальный конус (*conus arteriosus*) с легочным стволом. Артериальный конус представляет часть камеры правого желудочка, ограниченную наджелудочковым гребнем (*crista supraventricaris*), который возвышается над задней, передней и медиальной стенками внутренней поверхности правого желудочка. Гребень от верхушки сердца направляется к устью легочного ствола.

В отверстии *truncus pulmonalis* имеется полулунный клапан (*valva trunci pulmonalis*), состоящий из трех полулунных створок: передней, правой и левой. В середине свободного края каждой створки располагается бугорок (*nodulus*). Соединение трех бугорков вместе при замыкании полулунного клапана в период диастолы желудочка обеспечивает герметичность артериального клапана.

Левый желудочек (*ventriculus sinister*) имеет полость в виде канала, узкого на верхушке и расширенного у основания сердца. Внешняя граница левого желудочка проходит у основания сердца по венечной борозде, спереди и сзади по продольной межжелудочковой борозде. Желудочек сообщается с предсердием предсердно-желудочковым отверстием (*ostium atrioventriculare sinistrum*), где имеется митральный клапан (*valva atrioventricularis sinistra*), состоящий из двух створок – передней и задней. Соответственно створкам клапана на внутренней поверхности желудочка находятся сосочковые мышцы. От верхушки сосочковых мышц отходят *chordae tendineae*, которые прикрепляются к свободному краю створок. Сухожильные нити удерживают створки в полости левого желудочка в период его систолы. Артериальный конус левого желудочка лежит позади правого артериального конуса и с помощью *ostium aortae* переходит в начальный отдел аорты. В этом месте формируется полулунный клапан аорты (*valva aortae*), состоящий из трех полулунных створок: правой, задней и левой. На свободном крае в центральной части каждой створки имеется узелок, выполняющий ту же функцию, что и в клапане легочного ствола. Каждая из полулунных створок ограничивает пазуху (*sinus aortae*).

Правая и левая венечные артерии начинаются от аорты в области правой и левой ее пазух.

Мышечный слой стенки левого желудочка толще в 2,5 раза, чем стенка правого желудочка, и равняется 8-10 мм. Под эндокардом имеются хорошо развитые трабекулы, которые исчезают в верхней части аортального конуса.

Проводящая система сердца

Сердце как орган, работающий в системе постоянного автоматизма, включает в себя проводящую систе-

му сердца, *systema conducens cordis*, координирующую, корригирующую и обеспечивающую его автоматизм с учетом сокращения мускулатуры отдельных камер.

Проводящая система сердца состоит из узлов и проводящих путей (пучков). Эти пучки и узлы, сопровождаемые нервами и их разветвлениями, служат для передачи импульсов с одного отдела сердца на другие, обеспечивая последовательность сокращений миокарда отдельных камер сердца.

У места впадения верхней полой вены в правое предсердие, между веной и правым ушком, располагается синусопредсердный узел, *nodus sinusoatrialis* (рис. 11; см. прил.). Волокна от этого узла идут вдоль пограничного гребня, т. е. по границе, разделяющей правое ушко и синус полых вен, и окружают проходящий здесь артериальный ствол, направляясь к миокарду предсердий и к предсердно-желудочковому узлу.

Мускулатура предсердий в основном изолирована от мускулатуры желудочков. Исключение составляет пучок волокон, начинающийся в межпредсердной перегородке в области венечного синуса сердца. Этот пучок состоит из волокон с большим количеством саркоплазмы и небольшим количеством миофибрилл. В состав пучка входят и нервные волокна, они направляются к межжелудочковой перегородке, проникая в ее толщу.

В пучке различают утолщенную начальную часть – предсердно-желудочковый узел, *nodus atrioventricularis*, переходящий в более тонкий предсердно-желудочковый пучок, *fasciculus atrioventricularis* (см. рис. 11). Начальная часть пучка – ствол, *truncus*, направляется к межжелудочковой перегородке, проходит между обоими фиброзными кольцами и у верхнезаднего отдела мышечной части перегородки делится на правую и левую ножки.

Правая ножка, *crus dextrum*, короткая и более тонкая, следует по перегородке со стороны полости правого желудочка к основанию передней сосочковой мышцы и в виде сети тонких волокон распространяется в мышечном слое желудочка.

Левая ножка, *crus sinistrum*, шире и длиннее правой, располагается по левой стороне межжелудочковой перегородки, в своих начальных отделах залегает более поверхностно, ближе к эндокарду. Направляясь к основанию сосочковых мышц, она рассыпается на тонкую сеть волокон, образующих переднюю и заднюю ветви, распространяющиеся в миокарде левого желудочка.

Сосуды сердца

Артерии

Кровоснабжение сердца осуществляется двумя артериями: правой венечной артерией, *a. coronaria dextra*, и левой венечной артерией, *a. coronaria sinistra*, которые являются первыми ветвями аорты (рис. 12, 13; см. прил.). Каждая из венечных артерий выходит из соответствующего синуса аорты.

Правая венечная артерия, *a. coronaria dextra*, берет начало от аорты на уровне правого синуса, следует вниз по стенке аорты между артериальным конусом правого желудочка и правым ушком в венечную борозду. Будучи прикрыта в своих начальных отделах правым ушком, артерия достигает правого края сердца. Здесь она отдает к стенке желудочка так называемую правую краевую ветвь, *r. marginalis dexter*, идущую вдоль правого края к верхушке сердца, а в области ушка – небольшую ветвь синусопредсердного узла, *r. nodi sinuatrialis*. Отдав далее ряд веточек к стенке аорты, ушка и артериального конуса (ветвь артериального конуса, *r. conī arteriosi*), правая венечная артерия переходит на диафрагмальную поверхность сердца, где также лежит в глубине венечной борозды. Здесь она посылает веточки к задней стенке правого предсердия и правого желудочка (промежуточная предсердная ветвь, *r. atrialis intermedius*), а также тоненькие веточки, кровоснабжающие предсердно-желудочковый узел и сопровождающие предсердно-желудочковый пучок, – ветви предсердно-желудочкового узла, *rr. nodi atrioventricularis*. На диафрагмальной поверхности она доходит до задней межжелудочковой борозды сердца, в которой спускается в виде задней межжелудочковой ветви, *r. interventricularis posterior*. Последняя примерно на границе средней и нижней третей этой борозды погружается в толщу миокарда. Она кровоснабжает задний отдел межжелудочковой перегородки (перегородочные межжелудочковые ветви, *rr. interventriculares septales*) и задние стенки как правого, так и левого желудочка.

В месте перехода основного ствола в межжелудочковую борозду от него отходит крупная ветвь, переходящая по венечной борозде на левую половину сердца и питающая своими ветвями задние стенки левого предсердия и левого желудочка.

Левая венечная артерия, *a. coronaria sinistra*, более крупная, чем правая. Начинается на уровне левого синуса аорты, следует влево позади корня легочного ствола, а затем между ним и левым ушком. Направляясь к левой части венечной борозды, еще позади легочного ствола делится чаще всего на две ветви: переднюю межжелудочковую ветвь и огибающую ветвь.

1. Передняя межжелудочковая ветвь, *r. interventricularis anterior*, является продолжением основного ствола. Спускается по передней межжелудочковой борозде к верхушке сердца, огибает ее и заходит в концевой отдел задней межжелудочковой борозды; не доходя до задней межжелудочковой ветви, погружается в толщу миокарда, отдавая ряд перегородочных межжелудочковых ветвей, *rr. interventriculares septales*. По пути она посылает веточки к артериальному конусу (ветвь артериального конуса, *r. conī arteriosi*), к близлежащим участкам стенок левого и правого желудочков, более крупную ветвь – к передней части межжелудочковой перегородки, анастомотические веточки – к стволикам от правой венеч-

ной артерии и полностью кровоснабжает верхушку сердца. Вблизи своего начала передняя межжелудочковая ветвь отдает диагонально идущую довольно мощную латеральную ветвь, *r. lateralis*, которая иногда начинается от основного ствола левой венечной артерии. И в том и в другом случаях она разветвляется в области передней стенки левого желудочка.

2. Огибающая ветвь, *r. circumflexus*, выйдя из под левого ушка, следует по венечной борозде к легочной (боковой) поверхности сердца и далее по задней части венечной борозды на диафрагмальную поверхность сердца, при переходе на которую посылает крупную ветвь, питающую переднюю и заднюю стенки левого желудочка, - заднюю ветвь левого желудочка, *r. posterior ventriculi sinistri*. Выйдя из-под левого ушка, артерия отдает крупную левую краевую ветвь, *r. marginalis sinister*, которая следует книзу и несколько кзади вдоль легочной (боковой) поверхности сердца, направляясь к верхушке сердца, и заканчивается в передней сосочковой мышце. Не доходя до задней межжелудочковой борозды, огибающая ветвь спускается по диафрагмальной поверхности левого желудочка, но верхушки сердца не достигает. На своем пути она посылает веточки к стенкам левого ушка и левого предсердия, которые отходят от промежуточной предсердной ветви, *r. atrialis intermedius*, проходящей под большой венной сердца на диафрагмальную (нижнюю) поверхность левого предсердия. Кроме того, от левой венечной артерии у места отхождения задней ветви левого желудочка отходит анастоматическая предсердная ветвь, *r. atrialis anastotosi*, которая анастомозирует с веточками правой венечной артерии в области венозного синуса.

Иногда огибающая ветвь посылает непостоянные ветви синусно-предсердного и предсердно-желудочкового узлов, *rr. nodi sinuatrialis et atrioventricularis*, анастомозируя с одноименными веточками от правой венечной артерии.

Таким образом, правая венечная артерия кровоснабжает стенки легочного ствола, аорты, правого и левого предсердий, правого желудочка, заднюю стенку левого желудочка, межпредсердную и межжелудочковую перегородки.

Левая венечная артерия кровоснабжает стенки легочного ствола, аорты, правого и левого предсердий, передние стенки правого и левого желудочков, заднюю стенку левого желудочка, межпредсердную и межжелудочковую перегородки.

Венечные артерии сердца анастомозируют между собой во всех его отделах, за исключением правого края и легочной (боковой) поверхности сердца, которые кровоснабжаются только соответствующими артериями.

Кроме того, имеются вневенечные анастомозы, образованные сосудами, питающими стенку легочного

ствола, аорты и полых вен, а также сосудами задней стенки предсердий. Все эти сосуды анастомозируют с артериями бронхов, диафрагмы и перикарда.

Помимо межвенечных анастомозов (интеркоронарных), в сердце очень хорошо развиты анастомозы ветвей одной и той же артерии (интракоронарные).

Внутриорганные артерии сердца, особенно в области желудочков, повторяют ход мышечных пучков: в пределах наружного и глубокого слоев миокарда, а также сосочковых мышц артерии направлены вдоль продольной оси сердца, а в среднем слое миокарда они имеют поперечное направление.

Вены

Большая часть вен сердца, *venae cordis* (кроме малых и передних), приносит кровь в особый резервуар – венечный синус, открывающийся в задний отдел полости правого предсердия, между отверстием нижней полой вены и правым предсердно-желудочковым отверстием.

Венечный синус, *sinus coronarius*, как бы является продолжением на диафрагмальную поверхность сердца его большой вены. Он располагается в левой части задней венечной борозды, на протяжении от места впадения в него сверху косой вены левого предсердия до своего устья; его длина 2-3 см. Над венечным синусом перебрасывается тонкий слой мышечных пучков миокарда, за счет которого образуется также его средняя оболочка, *tunica media*.

Отверстие венечного синуса, *ostium sinus coronarii*, в полости правого предсердия окаймлено заслонкой венечного синуса, *valvula sinus coronarii*. Две-три небольшие заслонки имеются и в самом синусе, недалеко от его отверстия.

К системе венечного синуса относятся следующие вены.

Большая вена сердца, *v. cordis magna*, начинается на передней поверхности верхушки сердца. Сначала она залегает в передней межжелудочковой борозде рядом с нисходящей ветвью левой венечной артерии. Дойдя кверху до венечной борозды, она располагается в ней и идет по нижней границе левого предсердия до легочной (боковой) поверхности сердца. Обогнув ее, большая вена ложится в диафрагмальную часть венечной борозды, где и переходит без резкой границы в венечный синус. Иногда на месте перехода большой вены сердца в венечный синус имеется небольшая заслонка.

В большую вену сердца впадают вены передней поверхности обоих желудочков, межжелудочковой перегородки и иногда вблизи синуса – задняя вена левого желудочка.

1. Косая вена левого предсердия, *v. obliqua atrii sinistri*, начинается на латеральной стенке левого предсердия и идет слева направо вниз в виде небольшой веточки в складке перикарда. Направляясь вниз и вправо по задней стенке левого предсердия, она

переходит в венечный синус. У устья этой вены иногда встречается небольшая заслонка.

2. *Задняя вена левого желудочка, v. posterior ventriculi sinistri*, берет начало на заднебоковой стенке левого желудочка, направляется вверх и впадает либо в большую вену сердца, либо непосредственно в венечный синус.
3. *Средняя вена сердца, v. cordis media*, начинается на диафрагмальной (нижней) поверхности в области верхушки сердца, проходит в задней (нижней) межжелудочковой борозде рядом с межжелудочковой ветвью правой венечной артерии и впадает в правый конец венечного синуса. По пути принимает веточки от диафрагмальной поверхности обоих желудочков. В области вырезки сердца анастомозирует с большой веной сердца.
4. *Малая вена сердца, v. cordis parva*, начинается на правом крае правого предсердия и правого желудочка, проходит в задней части венечной борозды и впадает либо в правый конец венечного синуса, либо самостоятельно открывается в полость правого предсердия, иногда в среднюю вену сердца.

Проекция границ сердца на переднюю стенку грудной клетки

Правая граница сердца имеет вид слегка выпуклой линии, отстоящей на 1,5-2,0 см от правого края грудины, спускается от верхнего края хряща III ребра до места соединения хряща V ребра с грудиной. *Нижняя граница* сердца располагается на уровне нижнего края тела грудины и представляет собой слегка выпуклую книзу линию, идущую от места прикрепления хряща правого V ребра к грудиने до точки, расположенной в 5-м межреберье с левой стороны, на 1,5 см кнутри от левой сосковой (среднеключичной) линии.

Левая граница сердца от точки, лежащей в левом 2-м межреберье, на 2 см кнаружи от края грудины, проходит в виде выпуклой кнаружи линии косо вниз и влево до точки, расположенной в левом 5-м межреберье на 1,5-2,0 см кнутри от левой среднеключичной линии. *Левое ушко* проецируется в левом 2-м межреберье, отступая от края грудины; *легочный ствол* – на хряще II левого ребра у места его прикрепления к груди.

Проекция сердца на позвоночный столб соответствует вверху уровню остистого отростка 5-го грудного позвонка, внизу – уровню остистого отростка 9-го грудного позвонка.

Проекции предсердно-желудочковых отверстий и отверстий аорты и легочного ствола на переднюю стенку грудной клетки (рис. 14; см. прил.). *Левое предсердно-желудочковое отверстие* (основание левого предсердно-желудочкового клапана) располагается слева от грудины в 3-м межреберье; тоны этого клапана выслушиваются на верхушке сердца.

Правое предсердно-желудочковое отверстие (основание правого предсердно-желудочкового клапана) находится позади правой половины грудины, на линии, проведенной от точки соединения с грудиной хряща левого III ребра до точки соединения с грудиной хряща правого VI ребра; тоны этого клапана выслушиваются справа на уровне хрящей V-VI ребер и прилегающего участка грудины.

Отверстие аорты (клапан аорты) лежит позади грудины, ближе к ее левому краю, на уровне третьего межреберья; тоны клапана аорты выслушиваются справа у края грудины во втором межреберье.

Отверстие легочного ствола (клапан легочного ствола) располагается на уровне прикрепления хряща левого III ребра к грудине; тоны легочного ствола выслушиваются слева у края грудины во 2-м межреберье.

2.1. Общая физиология кровообращения

Основная функция сердечно-сосудистой системы – транспортная. Она заключается в том, что сердце обеспечивает продвижение крови по замкнутой цепи сосудов.

Главное назначение постоянной циркуляции крови в организме – это доставка ко всем клеткам субстратов, необходимых для их нормального функционирования (например, O_2 и питательные вещества), и удаление продуктов их жизнедеятельности (CO_2 и др.). Все эти вещества поступают в кровоток и выходят из него через интерстициальную (межклеточную) жидкость.

Сердечно-сосудистая система человека состоит из двух последовательно соединенных отделов (рис. 1).

1. Большой (системный) круг кровообращения. Насосом для этого отдела служит левое сердце.
2. Малый (легочный) круг кровообращения. Движение крови в этом отделе обеспечивается правым сердцем.

Вследствие такого последовательного соединения обоих отделов выбросы правого и левого желудочков должны быть строго одинаковыми (возможны лишь кратковременные отклонения).

Большой круг кровообращения начинается с левого желудочка, выбрасывающего во время систолы кровь в аорту. От аорты отходят многочисленные артерии, и в результате кровотока распределяется по нескольким параллельным региональным сосудистым сетям, каждая из которых снабжает кровью отдельный орган – сердце, головной мозг, печень, почки, мышцы, кожу и т. д. Артерии делятся дихотомически, поэтому по мере уменьшения диаметра отдельных сосудов общее их число возрастает. В результате разветвления мельчайших артерий (артериол) образуется капиллярная сеть. Общая площадь поверхности всех капилляров в организме огромна (около 1000 м^2). Именно в капиллярах происходят процессы, обеспечивающие специфические функции системы кровообращения – двусторонний обмен различными веществами между кровью и клетками. При слиянии капилляров образуются венулы, которые собираются в вены. По мере такого объединения число сосудов постепенно уменьшается, а диаметр их возрастает. В конечном счете к правому предсердию

подходят только две вены – верхняя полая и нижняя полая. Этому общему правилу строения венозного русла не подчиняется кровообращение в некоторых органах брюшной полости: кровь, оттекающая от капиллярных сетей брыжеечных и селезеночных сосудов (т. е. от кишечника и селезенки), в печени проходит еще через одну систему капилляров и лишь затем поступает к сердцу (рис. 1). Это русло называется порталным кровообращением. В общем же по артериям кровь поступает к органам, а по венам оттекает от них.

Малый круг кровообращения начинается с правого желудочка, выбрасывающего кровь в легочный ствол. Затем кровь поступает в сосудистую систему легких, имеющую в общих чертах то же строение, что и большой круг кровообращения. Кровь по четырем крупным легочным венам оттекает к левому предсердию, а затем поступает в левый желудочек. В результате оба круга кровообращения замыкаются.

Между двумя кругами кровообращения существует принципиальное функциональное различие. Оно заключается в том, что объем крови, выбрасываемый за определенное время в большой круг, должен быть распределен по всем органам и тканям; потребности же разных органов в кровоснабжении различны даже в состоянии покоя и вдобавок постоянно изменяются в зависимости от деятельности органов. Все эти изменения контролируются, и кровоснабжение органов регулируется целым рядом управляющих механизмов. Что касается сосудов легких, через которые проходит то же количество крови, то они предъявляют к правому сердцу относительно постоянные требования и выполняют в основном функции газообмена и теплоотдачи. Поэтому для регуляции легочного кровотока требуется менее сложная система.

Систола и диастола. Нагнетательная функция сердца основана на чередовании расслабления (диастолы) и сокращения (сistolы) желудочков. Во время диастолы желудочки заполняются кровью, а во время систолы они выбрасывают ее в крупные артерии (аорту и легочный ствол). У выхода из желудочков расположены клапаны, препятствующие обратному поступлению крови из артерий в сердце. Перед тем как заполнить

желудочки, кровь притекает по крупным венам (полым и легочным) в предсердия. Систола предсердий предшествует систоле желудочков. Таким образом, предсердия служат вспомогательными насосами, способствующими заполнению желудочков.

кой нагрузке возрастает почти до 30 л. Оптимальная адаптация сердца возможна лишь в том случае, если все его функции (распространение возбуждения, сокращение, деятельность клапанов, коронарное кровообращение и т. д.) изменяются в строгом соответствии друг с другом. Малейшие отклонения от нормы могут привести к серьезным нарушениям сердечной деятельности.

2.2. Основные механизмы возбуждения и электромеханического сопряжения в сердце

Функциональным элементом сердца служит мышечное волокно – цепочка из клеток миокарда, соединенных «конец в конец» и заключенных в общую саркоплазматическую оболочку (основную мембрану). В зависимости от морфологических и функциональных особенностей в сердце различают два типа волокон.

Волокна **рабочего миокарда** предсердий и желудочков, составляющие основную массу сердца и обеспечивающие его нагнетательную функцию.

Волокна **водителя ритма (пейсмейкера) и проводящей системы**, отвечающие за генерацию возбуждения и проведение его к клеткам рабочего миокарда.

2.2.1. Возникновение и распространение возбуждения

Мышца сердца (миокард), подобно нервной ткани и скелетным мышцам, принадлежит к возбудимым тканям. Это означает, что волокна миокарда обладают потенциалом покоя, отвечают на надпороговые стимулы генерацией потенциалов действия, способны проводить эти потенциалы без затухания (бездекрементно).

Межклеточные соединения в сердце (к которым относятся, в частности, вставочные диски) не препятствуют проведению возбуждения. Мышечная ткань предсердий и желудочков ведет себя как функциональный синцитий: возбуждение, возникающее в каком-либо из этих отделов, охватывает все без исключения невозбужденные волокна. Благодаря этой особенности сердце подчиняется закону «все или ничего»: на раздражение оно либо отвечает возбуждением всех волокон, либо (если раздражитель подпороговый) не реагирует вовсе. Этим оно отличается от нервов и скелетных мышц, где каждая клетка возбуждается изолированно, и поэтому только в тех клетках, на которые наносят надпороговые раздражения, возникают потенциалы действия.

Автоматизм. Ритмические сокращения сердца возникают под действием импульсов, зарождающихся в нем самом. Если изолированное сердце поместить в соответствующие условия, оно будет продолжать сокращаться с постоянной частотой. Это свойство называется автоматизмом. В норме ритмические импульсы генерируются только специализированными клетками водителя ритма (пейсмейкера) и проводящей системы

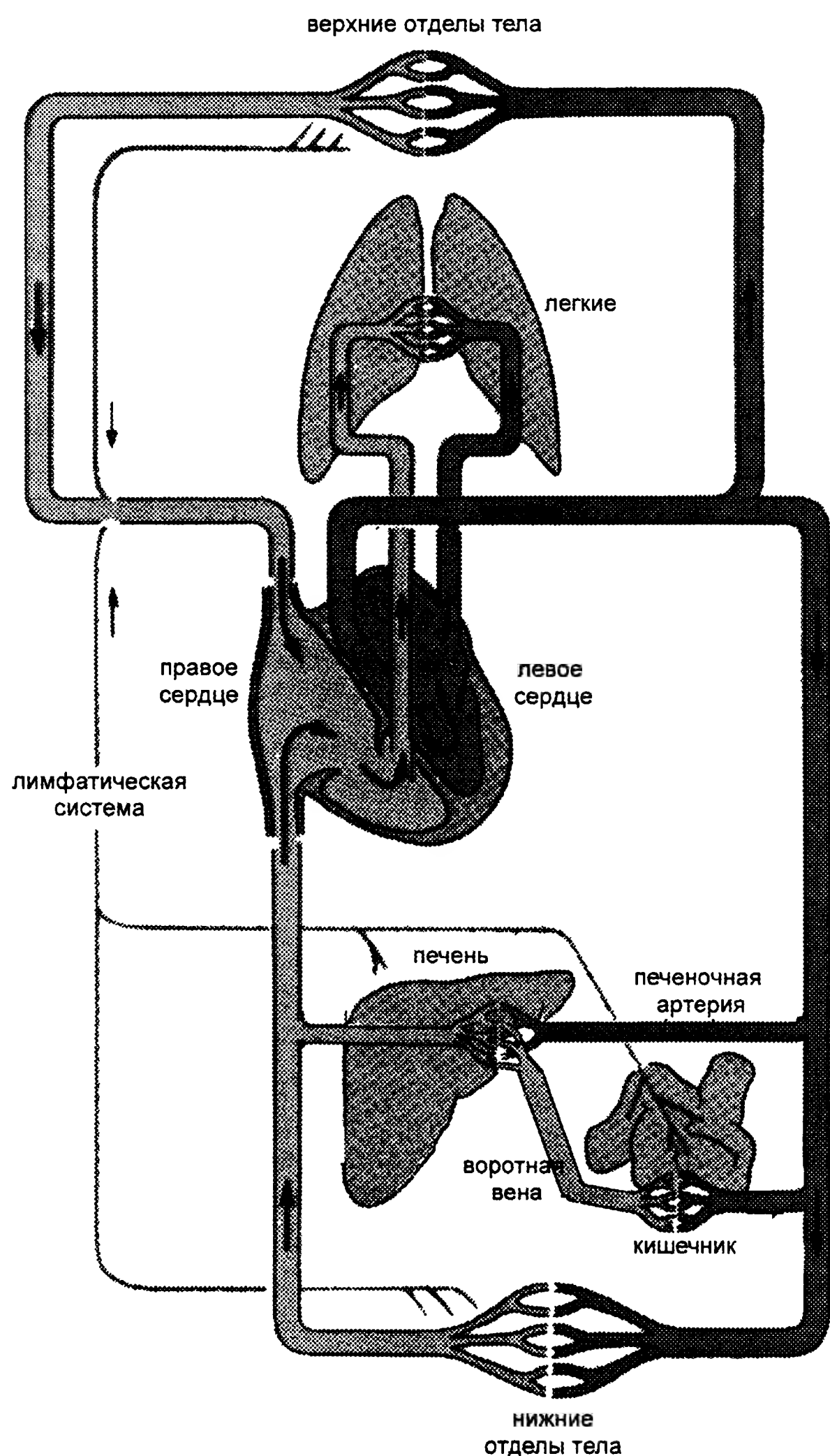


Рис. 1. Схема сердечно-сосудистой системы

Поскольку сопротивление сосудистого русла легких примерно в 8 раз меньше, чем в системном кровообращении, правый желудочек затрачивает на выброс крови в малый круг меньшую силу, чем левый при выбросе крови в большой круг. В результате этой разницы в рабочей нагрузке левый желудочек развивается интенсивнее, и мышечная масса его становится в три раза больше, чем правого. У взрослого человека масса сердца составляет около 0,5% общего веса тела.

Функциональные возможности сердца. Требования, предъявляемые организмом к системе кровообращения, существенно варьируют, поэтому деятельность сердца должна изменяться в широких пределах. Так, минутный объем сердца человека в покое (количество крови, выбрасываемой желудочком за 1 мин) составляет около 5 л, а при тяжелой физичес-

сердца, различные отделы которой схематично показаны на рис. 2.

Геометрия распространения возбуждения в сердце. В норме водителем ритма служит синоатриальный (СА) узел, расположенный в стенке правого предсердия у места впадения в него верхней полой вены. Частота разрядов СА-узла в покое составляет около 70 в 1 мин. При распространении возбуждения по проводящей системе оно на короткое время задерживается в атриовентрикулярном (АВ) узле. Остальные отделы специализированной системы – пучок Гиса с его левой и правой ножками и их конечные разветвления-волокна Пуркинье – проводят импульсы довольно быстро (со скоростью примерно 2 м/с), поэтому различные отделы желудочков достаточно синхронно охватываются возбуждением. Скорость распространения импульса от субэндокардиальных окончаний волокон Пуркинье по рабочему миокарду составляет около 1 м/с.

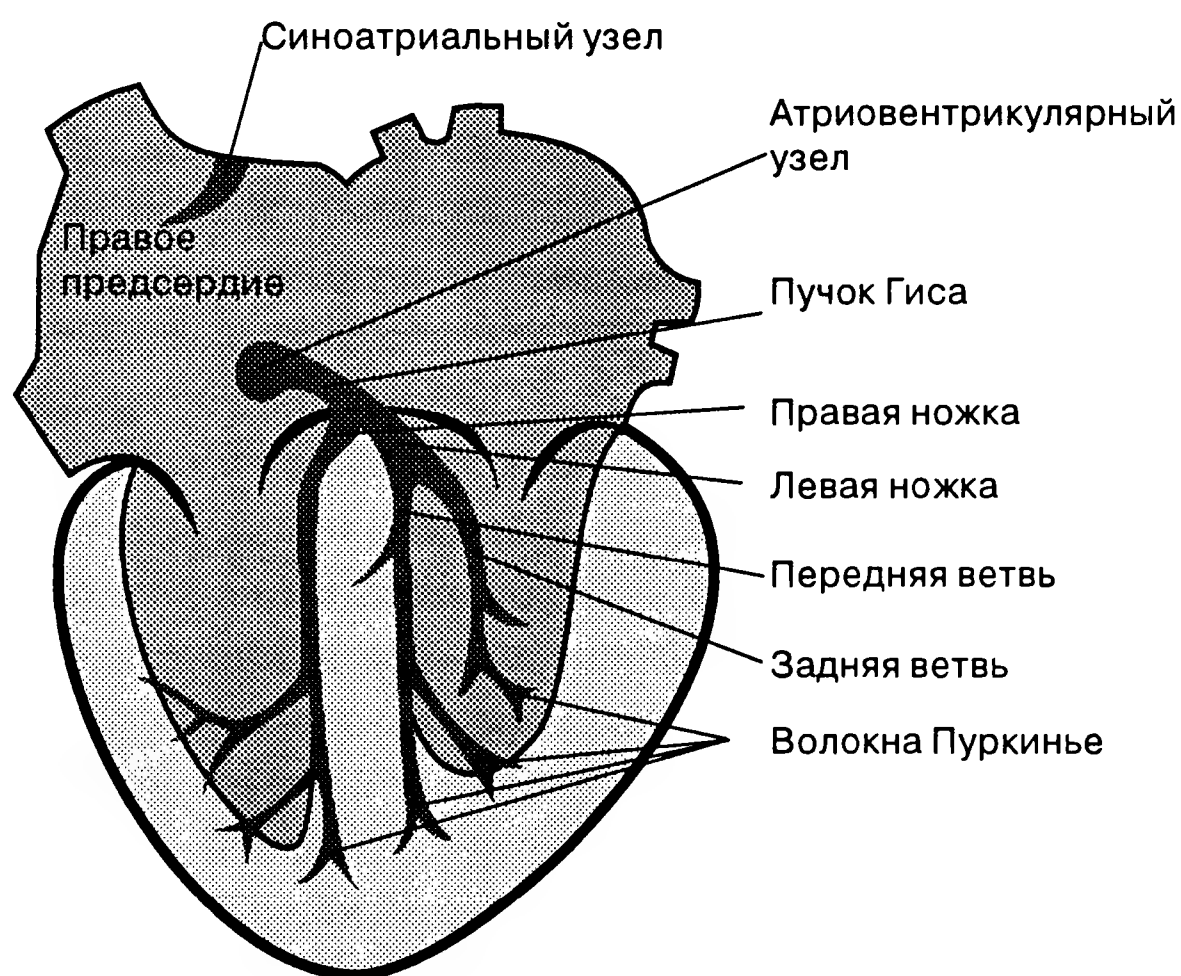


Рис. 2. Схема расположения водителя ритма (пейсмейкера) и проводящей системы на фронтальном разрезе сердца

Соподчинение водителей ритма. Автоматические сокращения сердца зависят не только от деятельности СА-узла. Все отделы проводящей системы также способны спонтанно генерировать импульсы, однако собственная частота разрядов тем ниже, чем дальше от пейсмейкера расположены клетки. Благодаря этому в нормальных условиях потенциал действия возникает в результате прихода возбуждения от более часто разряжающихся верхних отделов, и их собственный автоматизм «не успевает» проявиться. Поскольку наибольшей частотой спонтанной активности обладает СА-узел, он служит пейсмейкером первого порядка (ведущим).

Заместительные ритмы. Если по той или иной причине возбуждение СА-узла не возникает либо (при синоатриальной блокаде) не может перейти на предсердие, роль водителя ритма берет на себя АВ-узел – пейсмейкер второго порядка (частота АВ-ритма равна 40-60/мин). Если же проведение возбуждения от предсердий к желудочкам полностью нарушено – полная (поперечная)

блокада, то желудочки сокращаются в ритме пейсмейкера третьего порядка, расположенного в вентрикулярной проводящей системе. СА-узел называют номотопным (нормально расположенным) центром, а очаги возбуждения в остальных отделах проводящей системы – гетеротопными (ненормально расположенными) центрами.

В случае полной поперечной блокады предсердия и желудочки сокращаются независимо друг от друга – предсердия в ритме СА-узла, а желудочки – со значительно меньшей частотой, присущей пейсмейкерам третьего порядка (30-40/мин). При внезапном возникновении полной поперечной блокады желудочковые центры автоматизма начинают функционировать лишь через несколько секунд. Во время этой предавтоматической паузы кровоснабжение головного мозга ухудшается, что может привести к потере сознания и судорогам (приступ Эдемса-Стокса). Если вентрикулярные водители ритма не включаются, то остановка желудочков может привести к необратимому повреждению мозга и даже к смертельному исходу.

Блокада ножек пучка Гиса. Если проведение по одной из ножек пучка Гиса нарушено, а вторая ножка или одна из ее ветвей функционирует нормально, возникает неполная блокада. Возбуждение при этом распространяется на миокард обоих желудочков от терминалей непораженных ветвей. При этом процесс охвата возбуждением более длителен, чем в норме.

2.2.2. Характеристики процесса возбуждения на клеточном уровне

Потенциал действия (ПД) в кардиомиоцитах начинается с быстрой реверсии мембранного потенциала от уровня покоя (примерно – 90 мВ) до пика ПД (примерно + 30 мВ). За этой фазой быстрой деполяризации, продолжительность которой составляет лишь 1-2 мс, следует более длительная фаза плато – специфическая особенность клеток миокарда. Затем наступает фаза реполяризации, по окончании которой восстанавливается потенциал покоя. Длительность потенциала действия кардиомиоцитов составляет 200-400 мс, т. е. более, чем в 100 раз, превышает соответствующую величину для скелетных мышц и нервных волокон. Это имеет большое функциональное значение.

Ионные механизмы возбуждения. Потенциал действия возникает в результате изменений мембранного потенциала, проницаемости для различных ионов и ионных потоков. Потенциал покоя этих клеток создается преимущественно за счет K^+ -потенциала, поддерживаемого благодаря работе электрогенного натриевого насоса. Как и в нервных клетках, быстрая восходящая фаза ПД кардиомиоцитов обусловлена коротким, но значительным повышением проводимости для натрия (g_{Na}), что приводит к лавинообразному входу Na^+ . Однако этот начальный входящий ток Na^+ быстро инактивируется (в этом кардиомиоциты также сходны с нер-

вными клетками), поэтому значительное замедление реполяризации в клетках миокарда обусловлено иными механизмами. К ним относятся: 1) медленно развивающееся *увеличение проводимости для Ca^{2+} (g_{Ca})*, в результате которого возникает деполяризующий входящий ток кальция (медленный входящий ток); 2) *снижение проводимости для K^+ (g_{K})*, возникающее при деполяризации и уменьшающее реполяризующий выходящий ток K^+ .

Реполяризация в клетках миокарда обусловлена *постепенным уменьшением g_{Ca}* а также тем, что при увеличении отрицательного мембранного потенциала повышается g_{K} . Уменьшение g_{Ca} приводит к снижению медленного входящего тока, а повышение g_{K} – к увеличению выходящего тока K^+ . В состоянии покоя деполяризующие и реполяризующие токи находятся в равновесии.

Механизмы, лежащие в основе этого медленного входящего тока Ca^{2+} и быстрого входящего тока Na^+ , различаются по многим параметрам, в том числе по временному ходу, зависимости от потенциала и чувствительности к блокирующим агентам. Так называемый быстрый натриевый канал блокируется тетродотоксином, а медленный кальциевый – ионами Ca^{2+} и органическими антагонистами Ca^{2+} (например, верапамилом, нифедипином, дилтиаземом). Порог активации натриевого канала равен примерно – 60 мВ, а кальциевого – около – 30 мВ. При деполяризации мембраны до – 40 мВ быстрый натриевый канал инактивируется. При этом под действием сверхпороговых раздражителей могут возникать так называемые *кальциевые потенциалы действия*, имеющие более пологий передний фронт (так как медленный входящий ток в этом случае обуславливает не только плато, но и передний фронт ПД) и меньшую скорость распространения («медленный ответ»).

Период рефрактерности. Определенным фазам цикла возбуждения в сердце, как и в других возбудимых тканях, соответствуют периоды невозбудимости (абсолютной рефрактерности) и сниженной возбудимости (относительной рефрактерности). Во время периода абсолютной рефрактерности клетка невозбудима; затем следует период относительной рефрактерности, в течение которого возбудимость постепенно восстанавливается. Рефрактерность связана главным образом с инактивацией быстрых натриевых каналов, наступающей при длительной деполяризации. Эти каналы начинают восстанавливаться лишь после того, как мембрана реполяризуется примерно до уровня – 40 мВ. Таким образом, продолжительность рефракторного периода, как правило, тесно связана с длительностью потенциала действия. Если ПД укорачивается или удлиняется, этому соответствуют такие же изменения периода рефрактерности. Однако препараты, обладающие местным анестезирующим действием, могут подавлять быстрые натриевые каналы и замедлять восстановление проницаемости после инактивации, вызывая тем самым удлинение рефракторного периода, но не влияя на продолжительность потенциала действия.

Функциональное значение периода рефрактерности. Длительный рефракторный период предохраняет миокард от слишком быстрого повторного возбуждения. Такое возбуждение могло бы нарушить нагнетательную функцию сердца. Вместе с тем фаза рефрактерности препятствует круговому движению возбуждения по миокарду, которое привело бы к нарушению ритмичного чередования сокращения и расслабления. В норме рефракторный период клеток миокарда больше, чем время распространения возбуждения по предсердиям или желудочкам. Поэтому после того, как волна возбуждения из СА-узла или гетеротопного очага охватит полностью весь миокард, она угасает; обратный вход этой волны невозможен, так как все сердце находится в состоянии рефрактерности.

Связь между возбуждением и сокращением (электро-механическое сопряжение). Сокращение сердца, как и скелетных мышц, запускается потенциалом действия. Тем не менее временные соотношения между возбуждением и сокращением в этих двух типах мышц различны. Длительность потенциала действия скелетных мышц составляет лишь несколько миллисекунд, и сокращение их начинается тогда, когда возбуждение уже почти закончилось. В миокарде же возбуждение и сокращение в значительной степени перекрываются во времени. Потенциал действия клеток миокарда заканчивается только после начала фазы расслабления. Поскольку последующее сокращение может возникнуть лишь в результате очередного возбуждения, а это возбуждение в свою очередь возможно только по окончании периода абсолютной рефрактерности предшествующего потенциала действия, сердечная мышца – в отличие от скелетной – не может отвечать на частые раздражения суммацией одиночных сокращений, или тетанусом.

Это свойство миокарда – неспособность к состоянию тетануса – имеет большое значение для нагнетательной функции сердца; тетаническое сокращение, продолжающееся дольше периода изгнания крови, препятствовало бы наполнению сердца.

Механизмы электро-механического сопряжения в миокарде. Ключевым событием в сокращении служит вход в клетку Ca^{2+} во время потенциала действия. Значение этого кальциевого тока состоит не только в том, что он увеличивает длительность потенциала действия и вследствие этого рефракторного периода: перемещение кальция из наружной среды в клетку создает условия для регуляции силы сокращения. Однако количество кальция, входящего во время ПД, явно недостаточно для прямой активации сократительного аппарата. Очевидно, большую роль играет выброс Ca^{2+} из внутриклеточных депо, запускаемый входом Ca^{2+} извне. Кроме того, входящий в клетку Ca^{2+} пополняет его запасы, обеспечивая последующие сокращения.

Таким образом, потенциал действия влияет на сократимость по меньшей мере двумя путями:

– играет роль пускового механизма («триггерное действие»), вызывающего сокращение путем выс-

вобождения Ca^{2+} (преимущественно из внутриклеточных депо);

- обеспечивает пополнение внутриклеточных запасов Ca^{2+} в фазе расслабления, необходимое для последующих сокращений.

Механизмы регуляции сокращений. Многие факторы оказывают косвенное влияние на сокращение миокарда, изменяя длительность потенциала действия и тем самым величину входящего тока Ca^{2+} . Примеры такого влияния – снижение силы сокращений вследствие укорочения ПД при повышении внеклеточной концентрации K^+ или действии ацетилхолина и усиление сокращений в результате удлинения ПД. Так называемый феномен лестницы (нарастание силы сокращений при их возобновлении после временной остановки) также связан с увеличением внутриклеточной фракции Ca^{2+} .

Учитывая эти особенности сердечной мышцы, не приходится удивляться тому, что сила сокращений сердца быстро изменяется при изменении содержания Ca^{2+} во внеклеточной жидкости. Удаление Ca^{2+} из внешней среды приводит к полному разобщению электромеханического сопряжения; потенциал действия при этом остается почти неизменным, но сокращений не происходит.

Можно было бы ожидать, что в среде без кальция длительность потенциала действия будет уменьшаться, поскольку при этом нет входящего Ca^{2+} тока, продлевающего ПД. Однако этого не происходит по нескольким причинам. Во-первых, медленный канал пропускает не только Ca^{2+} , но и Na^+ . При нормальной внеклеточной концентрации Ca^{2+} вклад Na^+ в медленный входящий ток невелик, однако в отсутствие кальция этот ток обеспечивается ионами Na^+ . Во-вторых, внутриклеточная концентрация Ca^{2+} влияет на проницаемость для K^+ при ее снижении (например, вследствие удаления Ca^{2+} из внеклеточной среды проницаемость для K^+ уменьшается, и реполяризация ПД задерживается).

Вещества, блокирующие вход Ca^{2+} во время потенциала действия, оказывают такой же эффект, как и удаление кальция из внешней среды. К таким веществам относятся антагонисты кальция (верапамил, нифедипин, дилтиазем).

Напротив, при повышении внеклеточной концентрации Ca^{2+} или при действии веществ, увеличивающих вход этого иона во время потенциала действия (адреналин, норадреналин), сократимость сердца увеличивается. В клинике для усиления сердечных сокращений используют сердечные гликозиды (препараты наперстянки).

Согласно современным представлениям, сердечные гликозиды повышают силу сокращений миокарда преимущественно путем подавления Na^+/K^+ -АТФазы (натриевого насоса), что приводит к повышению внутриклеточной концентрации Na^+ . В результате снижается интенсивность обмена внутриклеточного Ca^{2+} на внеклеточный Na^+ , зависящего от трансмембранного градиента Na^+ , и Ca^{2+} накапливается в клетке. Это дополнитель-

ное количество Ca^{2+} запасается в депо и может быть использовано для активации сократительного аппарата.

2.2.3. Вегетативная регуляция сердечной деятельности

Сердечные центры продолговатого мозга и моста непосредственно управляют деятельностью сердца. Их влияния передаются по *симпатическим и парасимпатическим нервам* и касаются частоты сокращений (*хронотропное действие*), силы сокращений (*инотропное действие*), а также скорости атриовентрикулярного проведения (*дромотропное действие*). Как и в остальных органах, передатчиками нервных влияний на сердце служат химические медиаторы – *ацетилхолин* в парасимпатической нервной системе и *норадреналин* – в симпатической.

Парасимпатическая регуляция сердца. Преганглионарные парасимпатические сердечные волокна идут в составе ветвей, отходящих от блуждающих нервов. Волокна от правого блуждающего нерва иннервируют преимущественно правое предсердие и особенно обильно синоатриальный узел. К атриовентрикулярному узлу подходят главным образом волокна от левого блуждающего нерва. Вследствие этого *правый* блуждающий нерв влияет преимущественно на частоту сокращений сердца, а *левый* – на атриовентрикулярное проведение. Парасимпатическая регуляция желудочков выражена слабо и оказывает свое влияние косвенно – за счет торможения симпатических эффектов.

Симпатическая регуляция. Симпатические нервы – в отличие от блуждающих – равномерно распределены по всем отделам сердца. Преганглионарные симпатические сердечные волокна берут начало в боковых рогах верхних грудных сегментов спинного мозга. В шейных и верхних грудных ганглиях симпатического ствола, в частности в звездчатом ганглии, эти волокна переключаются на постганглионарные нейроны. Отростки последних подходят к сердцу в составе нескольких *сердечных нервов*. Кроме того, симпатoadреналовая система влияет на сердце посредством катехоламинов, выделяющихся в кровь из мозгового слоя надпочечников.

Хронотропия. Раздражение правого блуждающего нерва или непосредственное воздействие ацетилхолином на СА-узел приводит к снижению частоты сокращений сердца (*отрицательный хронотропный эффект*). При сильных воздействиях возможна даже остановка сердца. Раздражение симпатических нервов или воздействие норадреналином сопровождается *ускорением ритма сердца (положительный хронотропный эффект)*. При одновременном раздражении симпатических и блуждающих нервов обычно преобладает действие последних. Симпатические нервы повышают автоматизм всех отделов проводящей системы сердца, поэтому при угнетении ведущего пейсмейкера именно от влияния этих нервов может зависеть, как скоро функции водителя ритма возьмет на себя пейсмейкер второго порядка и насколько действенным будет его эф-

фект. Кроме того, симпатические нервы оказывают положительное хронотропное действие на пейсмейкерные клетки, спонтанная активность которых была угнетена каким-либо экзогенным фактором, например избытком K^+ или передозировкой препаратов, влияющих на автоматизм. В то же время под влиянием этих нервов может возрастать активность эктопических очагов возбуждения и увеличиваться опасность возникновения аритмий.

Тонус блуждающих и симпатических нервов. Деятельность желудочков контролируется преимущественно симпатическими нервами. Что касается предсердий и особенно синоатриального узла, то они находятся под постоянными антагонистическими воздействиями блуждающих и симпатических нервов. Этот антагонизм можно выявить, например, путем перерезки или фармакологической блокады тех или иных нервов (при этом остаются лишь влияния «противоположных» нервов). При выключении парасимпатических влияний частота сокращений сердца у собаки возрастает со 100 ударов в 1 мин (приблизительно таков ритм сердца у собаки в состоянии покоя) до 150 и более. При подавлении же симпатической активности частота падает до 60 ударов в 1 мин. Эти постоянные влияния блуждающих и симпатических нервов называются их тонусом. Поскольку ритм полностью денервированного сердца (собственный ритм) существенно выше, чем частота сокращений сердца в состоянии покоя, считается, что в покое тонус блуждающих нервов преобладает над тонусом симпатических.

Инотропия. Изменения ритма сердца сами по себе оказывают значительное влияние на силу сокращений. Кроме того, на сократимость могут непосредственно влиять сердечные нервы. Под действием *блуждающих нервов* сила сокращений предсердий уменьшается, и одновременно на механокардиограмме увеличивается длительность восходящей фазы (интервал от начала восходящего участка кривой до максимума). Этот *отрицательный инотропный эффект* обусловлен укорочением потенциала действия. Под действием *симпатических нервов* усиливаются сокращения как предсердий, так и желудочков (*положительный инотропный эффект*). Наклон восходящего участка кривой сокращения становится круче, интервал от начала сокращения уменьшается, и скорость расслабления увеличивается. В то же время форма кривой потенциала действия изменяется весьма незначительно.

Дромotropия. В норме сердечные нервы влияют на проведение возбуждения только в области АВ-узла. *Симпатические нервы* стимулируют атриовентрикулярное проведение и тем самым вызывают сокращение интервала между сокращениями предсердий и желудочков (*положительный дромotropный эффект*). Под действием же *блуждающих нервов*, особенно левого, атриовентрикулярная задержка увеличивается вплоть до полной преходящей атриовентрикулярной блокады (*отрицательный дромotropный эффект*). Такие влия-

ния вегетативных нервов и их медиаторов объясняются особыми свойствами клеток АВ-узла. По своим свойствам они весьма сходны с клетками СА-узла: в них нет быстрого натриевого тока, поэтому крутизна нарастания ПД, а соответственно и скорость распространения возбуждения сравнительно низки. Блуждающие нервы снижают крутизну нарастания ПД, а симпатические нервы, напротив, повышают ее, что соответствующим образом отражается на скорости проведения в АВ-узле.

Механизмы действия медиаторов. В основе *действия блуждающих нервов* и их медиатора *ацетилхолина* лежит прежде всего *повышение проницаемости возбудимых мембран для калия*. Этот эффект проявляется и в запаздывании медленной диастолической деполяризации в СА-узле, и в укорочении потенциала действия миокарда предсердий, сопровождающемся ослаблением сокращений. Уменьшение крутизны нарастания потенциалов действия в АВ-узле, очевидно, также связано с этим эффектом, так как усиленный выход калия противодействует медленному входящему току кальция.

Не исключена также возможность прямого ингибирующего действия ацетилхолина на медленный вход Ca^{2+} (т. е. *снижения кальциевой проницаемости*) в клетках предсердий. Что же касается желудочков, то в них эффект ацетилхолина связан преимущественно с *блокадой симпатического влияния*, т. е. выделения норадреналина из окончаний симпатических нервов.

Относительно действия симпатических нервов и их медиаторов убедительно доказано, что они усиливают медленный входящий кальциевый ток (т. е. *повышают кальциевую проницаемость*). При этом сила сокращений увеличивается, поскольку возрастает эффективность электрохимического сопряжения. Влияние катехоламинов на АВ-узел также обусловлено усилением медленного входящего кальциевого тока. Что касается ускорения расслабления сердечной мышцы, сопровождающего положительный инотропный эффект, то его связывают со *стимуляцией поступления Ca^{2+} во внутриклеточные депо*.

Афферентные нервы сердца. Сердце иннервируется не только эфферентными, но и большим количеством афферентных волокон, идущих в составе блуждающих и симпатических нервов. Большая часть *афферентных* путей, принадлежащих *блуждающим нервам*, представляет собой миелинизированные волокна с чувствительными окончаниями в предсердиях и левом желудочке. При регистрации активности одиночных предсердных волокон были выделены два типа механорецепторов: β -рецепторы, отвечающие на пассивное растяжение, и α -рецепторы, реагирующие на активное напряжение.

Наряду с этими миелинизированными волокнами от специализированных рецепторов, существует еще одна большая группа чувствительных нервов, отходящих от свободных окончаний густого субэндокардиального сплетения безмякотных волокон. Эта группа аф-

ферентных путей идет в составе симпатических нервов. Полагают, что именно эти волокна отвечают за резкие боли с сегментарной иррадиацией, наблюдающиеся при ишемической болезни сердца.

Влияние ионного состава среды на функцию сердца. Из всех характеристик внеклеточной жидкости, влияющих на работу сердца, наибольший эффект оказывает *концентрация ионов K^+* . При *повышении* содержания K^+ в наружной среде наблюдаются: 1) снижение потенциала покоя вследствие уменьшения градиента концентрации K^+ ; 2) увеличение проницаемости возбудимых мембран для K^+ (как при действии ацетилхолина на миокард предсердий). Увеличение концентрации K^+ вдвое, т. е. до 8 ммоль/л (при норме 4 ммоль/л), приводит к незначительной деполяризации, сопровождающейся повышением возбудимости и скорости проведения, а также к подавлению гетеротопных очагов возбуждения. При значительном возрастании концентрации (выше 8 ммоль/л) возбудимость, скорость проведения и длительность потенциала действия падают, в результате чего уменьшается сократимость и СА-узел фактически перестает функционировать как водитель ритма. *Снижение* же внеклеточной концентрации K^+ (ниже 4 ммоль/л) приводит главным образом к повышению активности пейсмейкера, при этом активируются также гетеротопные очаги возбуждения, что может сопровождаться нарушениями ритма.

Снижение возбудимости под действием растворов с высокой концентрацией K^+ (*кардиоплегических растворов*) используют в хирургии сердца, чтобы вызвать его временную остановку; кровообращение в этих условиях поддерживается аппаратом искусственного кровообращения. Изменения функций сердца при сдвигах в содержании K^+ в крови, наступающих при большой физической нагрузке или при некоторых заболеваниях, могут существенно компенсироваться влиянием симпатических нервов.

2.3. Механическая работа сердца

Возбуждение клеток миокарда вызывает их сокращение. Однако для того, чтобы кровь в результате чередований сокращения и расслабления сердца передвигалась в нужном направлении – от вен к артериям, – необходима согласованная работа клапанов. В сердце существует два вида клапанов, препятствующих обратному току крови.

2.3.1. Функция клапанов сердца

Клапаны расположены «на входе» и «на выходе» обоих желудочков сердца. Атриовентрикулярные клапаны (в левом желудочке – митральный клапан, а в правом – трехстворчатый) препятствуют обратному забросу (регургитации) крови в предсердия во время систолы желудочков.

Аортальный и легочный клапаны, расположенные у основания крупных артериальных стволов, предупреждают регургитацию крови в желудочки при диастоле.

Атриовентрикулярные клапаны образованы перепончатыми листками (створками), которые свешиваются в желудочки наподобие воронки. Их свободные концы соединены тонкими сухожильными связками (нитями) с сосочковыми мышцами. Это препятствует заворачиванию створок клапанов в предсердия во время систолы желудочков. Общая поверхность клапанов гораздо больше, чем площадь атриовентрикулярного отверстия, поэтому их края плотно прижимаются друг к другу. Благодаря такой особенности клапаны надежно смыкаются даже при изменениях объема желудочков.

Аортальный и легочный клапаны устроены по-иному: каждый из них состоит из трех кармашков в виде полумесяцев, окружающих устье сосуда (поэтому их называют полулунными клапанами). Когда они замкнуты, их створки образуют фигуру в виде трехконечной звезды. Во время диастолы токи крови устремляются за створки клапанов, образуя вихри позади них. В результате клапаны быстро закрываются, благодаря чему регургитация крови в желудочки очень невелика. Чем выше скорость кровотока, тем плотнее смыкаются створки полулунных клапанов.

2.3.2. Сердечный цикл

Открытие и закрытие сердечных клапанов связаны прежде всего с изменениями давления в тех полостях сердца и сосудах, которые ограничиваются этими клапанами. Движение клапанов в свою очередь влияет на сократительную функцию сердца.

Систолу и диастолу разделяют на несколько периодов. Каждый из этих периодов характеризуется либо изменением давления при постоянном объеме, либо изменением объема при относительно небольшом изменении давления. Систола подразделяется на *период изоволюметрического сокращения* и *период изгнания*, а диастола – на *период изоволюметрического расслабления* и *период наполнения*. На рис. 3 изображены временные соотношения между этими периодами и некоторые параметры цикла для левого желудочка.

Период изоволюметрического сокращения. В самом начале систолы атриовентрикулярные клапаны быстро захлопываются вследствие повышения внутрижелудочкового давления. Поскольку в первый момент полулунные клапаны также закрыты, желудочек продолжает сокращаться, но его объем не изменяется (кровь несжимаема), и давление в нем продолжает быстро возрастать (рис. 3). Однако сокращение сердца в этот момент нельзя считать абсолютно изометрическим, ибо при этом изменяется как форма желудочка (его конфигурация приближается к шарообразной), так и – активно или пассивно – длина практически всех волокон миокарда. При частоте сокращений сердца, соответствующей состоянию покоя, длительность периода изоволюметрического сокращения левого желудочка составляет примерно 60 мс.

В клинической практике обычно считается, что период изоволюметрического сокращения длится от начала комплекса QRS на ЭКГ до начала фазы изгнания. Однако в этом периоде можно выделить фазу деформации (от начала комплекса QRS до начала первого тона) и фазу нарастания давления (от начала первого тона до начала изгнания). В отечественных учебниках часто применяется и иная терминология: от начала комплекса QRS до начала изгнания длится период напряжения (соответствует «периоду изоволюметрического сокращения»), который делится на фазу асинхронного сокращения (соответствует «фазе деформации») и фазу изоволюметрического сокращения (соответствует «фазе нарастания давления»).

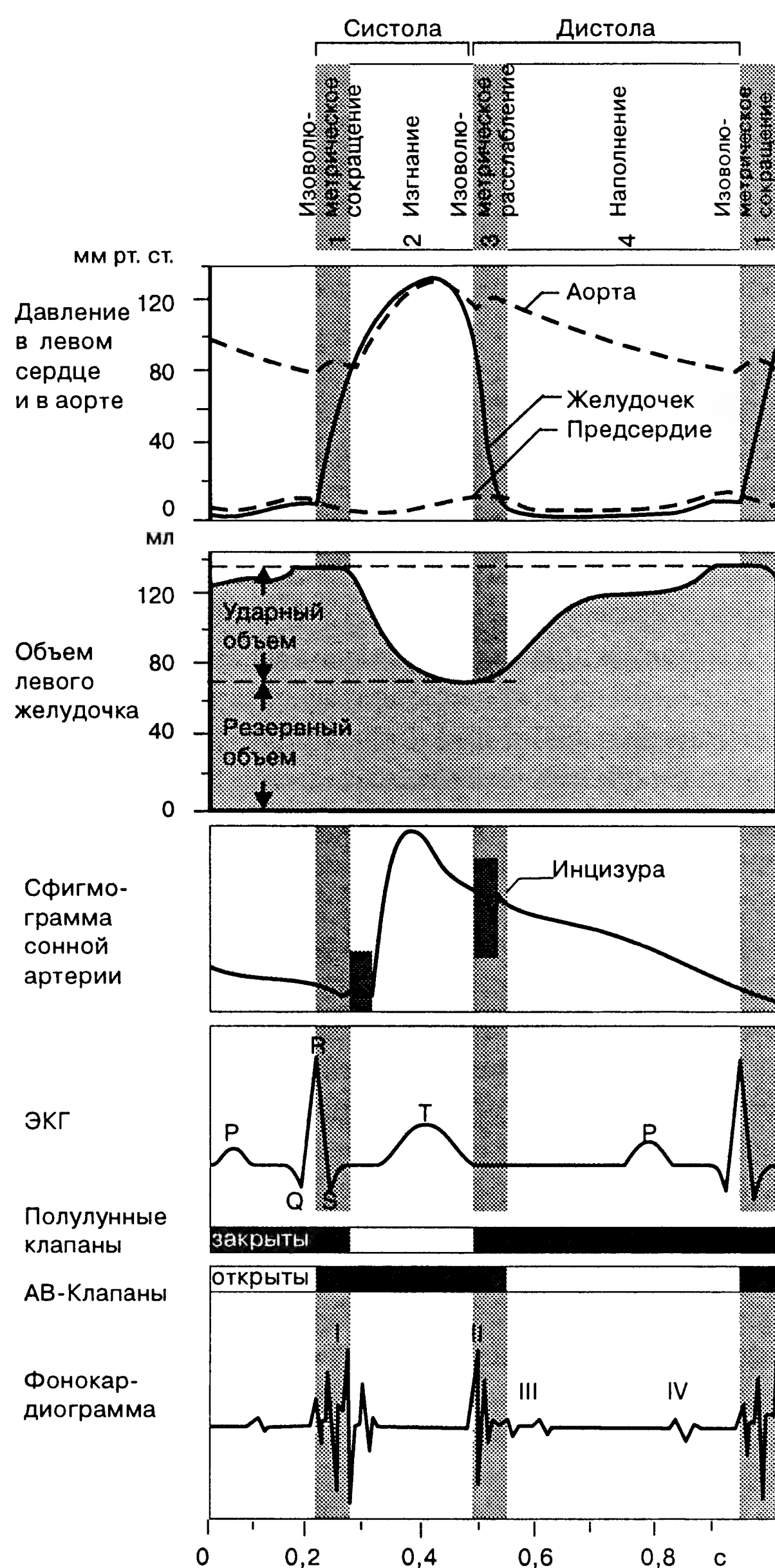


Рис. 3. Динамика сердечного цикла. Четыре периода цикла обозначены сверху. Римскими цифрами отмечены тоны сердца

Период изгнания. Когда давление в левом желудочке становится выше диастолического давления в аорте (т. е. превышает 80 мм рт. ст.), полулунные клапаны открываются, и начинается период изгнания крови. Сначала внутрижелудочковое давление продолжает повышаться, достигая примерно 130 мм рт. ст.; в конце систолы оно вновь падает. Как видно из кривой изменения объема на рис. 3, в покое ударный объем (УО) желудочка, т. е. количество крови, выбрасываемое за один цикл, составляет около половины конечнодиастолического объема, равного примерно 130 мл. Таким образом, в конце периода изгнания в сердце остается около 70 мл крови; это конечносистолический, или резервный объем (РО). Величина отношения ударного объема к конечнодиастолическому называется *фракцией выброса*. Закрывание аортальных клапанов, означающее окончание систолы, наступает несколько позднее, чем можно было ожидать, исходя из изменения давления (рис. 3). Очевидно, это объясняется тем, что объем крови, выброшенный во время систолы, обладает некоторой инерцией: под действием сообщенной ему кинетической энергии он некоторое время продолжает продвигаться против градиента давления.

Период изоволюметрического расслабления. Диастола, так же, как и систола, начинается с короткого периода замкнутых клапанов, длительностью около 50 мс. В этот период происходит изоволюметрическое расслабление: внутрижелудочковое давление быстро падает, приближаясь к нулю. Когда давление в желудочках становится меньше, чем в предсердиях, атриовентрикулярные клапаны открываются и начинается наполнение желудочков кровью, которая будет выброшена в следующей систоле.

Период наполнения. Давление в желудочке в период наполнения изменяется незначительно, а объем возрастает – сначала очень быстро (фаза быстрого наполнения), затем медленнее (фаза диастазиса). В условиях нормального ритма сердца к моменту сокращения предсердий заполнение желудочков завершается, поэтому при систоле предсердий внутрижелудочковый объем увеличивается примерно на 8%. Однако при высокой частоте сокращений диастола укорачивается в большей степени, чем систола, и в этом случае вклад предсердий в наполнение желудочков становится весьма ощутимым.

Механизмы сокращения желудочков. На поперечном срезе сердца, проведенном через середины обоих желудочков, видно, что толщина их стенок различна (рис. 9 прил.). Эта разница обусловлена тем, что желудочки должны развивать разные усилия. Особенности деятельности правого и левого желудочков отражаются не только на их мышечной массе, но и на строении. Стенка левого желудочка состоит в основном из мощной циркулярной мускулатуры. Ее волокна образуют полый цилиндр, снаружи и внутри которого от основания к вершине идут спиральные мышцы. Стенка же правого желудочка состоит главным образом из

таких спиральных мышц, а его циркулярная мускулатура развита относительно слабо.

Решающее значение в сокращении кардиомиоцитов имеют сократительные белки миокарда (актин и миозин), «регуляторные» белки (тропонин, тропомиозин, кальмодулин), кальций и АТФ. В фазу диастолы актин и миозин диссоциированы. В начале деполяризации клеточной мембраны кардиомиоцита незначительное количество натрия поступает в клетку. Это вызывает цепь реакций, приводящих к освобождению кальция из системы эндоплазматического ретикула и внутренней поверхности клеточной мембраны. Одновременно при уменьшении трансмембранного потенциала открываются вольтажзависимые кальциевые каналы, через которые в цитоплазму поступает дополнительное количество кальция. Цитоплазматический кальций связывается с кальмодулином. Комплекс «кальмодулин-кальций» активизирует кининазу легких цепей миозина, что приводит к их фосфорилированию и утрате способности ингибировать взаимодействие актина с тяжелыми цепями миозина. Одновременно цитоплазматический кальций, преимущественно освобождающийся из эндоплазматического ретикула, соединяется с тропонином С. Этот процесс сопровождается конформационными изменениями молекул тропонина и тропомиозина, способствуя взаимодействию актина и миозина.

Сокращение кардиомиоцита обусловлено скольжением нитей актина и миозина относительно друг друга. Процесс энергетически зависим. Источник энергии – поступающая из митохондрий АТФ, ее гидролиз резко ускоряется при связывании головки миозина с F-актином.

Расслабление кардиомиоцитов связано с уменьшением концентрации свободного кальция в цитоплазме. Это обусловлено закрытием медленных кальциевых каналов по мере приобретения внутренней поверхностью мембраны кардиомиоцита отрицательного заряда и восстановления трансмембранного потенциала. В этот период часть кальция удаляется из клетки по Na^+ - Ca^{2+} каналам. Однако большая часть его поступает в эндоплазматический ретикулум и фиксируется на внутренней поверхности клеточной мембраны. Уменьшение концентрации кальция в цитоплазме сопровождается диссоциацией комплексов кальмодулин- Ca^{2+} , восстановлением исходного состояния тропонина и тропомиозина, инактивацией фосфорилазной активности легких цепей миозина. Дефосфорилированная легкая цепь миозина ингибирует связывание миозиновых головок с F-актином и подавляет АТФ-азную активность миозина. В присутствии вновь поступивших молекул АТФ миозиновые мостики отделяются от актина и кардиомиоцит расслабляется.

В конечном итоге степень сокращения кардиомиоцита определяется числом активированных участков миозина, которое находится в прямой зависимости от количества свободного кальция вблизи миофибрилл

и степени растяжения миофибрилл во время диастолы (если это растяжение не является чрезмерным). При растяжении кардиомиоцитов, если оно не превышает предельно максимальной длины, возрастает чувствительность миофибрилл к кальцию.

Если это положение перенести на целое сердце, то в физиологических условиях степень растяжения кардиомиоцитов в период их релаксации (диастолы) определяется количеством крови, поступившей во время диастолы в ту или иную камеру сердца. Это – преднагрузка. Большой диастолический объем приводит к более сильному сокращению сердца при последующей систоле – закон Франка-Старлинга (гетерометрический механизм регуляции сократимости миокарда). Однако при чрезмерном растяжении миофибрилл даже интактного миокарда взаимодействие актина и миозина уменьшается. Одновременно снижается сократительная способность миокарда.

Существенное значение в регуляции силы взаимодействия актина и миозина имеют экстракардиальные инотропные воздействия (симпатическая нервная система, ангиотензин-II). Они действуют через специфические рецепторы клеточной мембраны кардиомиоцитов. Возбуждение рецепторов сопровождается активацией аденилатциклазы и образованием под ее влиянием циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), который активирует протеинкиназы, фосфорилирующие и белки, локализованные вблизи кальциевых каналов и регулирующие их открытие (рецепторзависимые кальциевые каналы).

Основные факторы, определяющие сократимость сердца:

- размер полости (камеры) сердца в конце диастолы;
- толщина стенки камеры;
- функциональное состояние кардиомиоцитов;
- количество кардиомиоцитов (сократительного миокарда);
- форма (геометрия) камеры;
- инотропные экстракардиальные влияния;
- сопротивление на выходе из камеры сердца (нагрузка давлением).

Таким образом, в физиологических условиях напряжение миокарда определенной полости сердца в систолу зависит от ее размера, толщины стенки и внутренних свойств белков. Имеет значение также форма камеры (желудочка), поскольку максимальное повышение давления в полости возникает при сокращении миофибрилл, идущих перпендикулярно радиусу полости.

Диастолическое расслабление миокарда определяется функциональным состоянием кардиомиоцитов, в значительной мере обусловленным количеством свободного кальция в цитоплазме, толщиной стенки миокарда, количеством фиброзной ткани и рядом других факторов.

Основные факторы, определяющие диастолическое расслабление желудочка:

- толщина стенки миокарда;
- функциональное состояние кардиомиоцитов;
- количество фиброзной (соединительной) ткани;
- растяжимость эндокарда и перикарда;
- венозный возврат крови к сердцу (нагрузка объемом).

При отсутствии сердечной недостаточности одним из наиболее важных факторов, влияющих на сократимость миокарда и величину ударного объема, является венозный возврат крови к сердцу (преднагрузка). В свою очередь, венозный возврат определяется тонусом венозных сосудов, давлением в грудной клетке, объемом циркулирующей крови, положением тела. В частности, венозный возврат уменьшается при снижении тонуса мелких венозных сосудов (увеличение сосудистого венозного объема), повышении давления в грудной клетке (глубокий вдох), переходе в вертикальное положение, уменьшении объема циркулирующей крови, повышении давления в полости перикарда (скопление в нем жидкости) и некоторых других причинах.

Определенное влияние на сокращение миокарда оказывает и напряжение, действующее в период систолы, – так называемая постнагрузка. При ее увеличении сократимость миокарда возрастает без изменения размера полости левого желудочка – это так называемая гомеометрическая ауторегуляция сократимости миокарда. Применительно к левому желудочку повышение постнагрузки отмечается при высоких величинах артериального давления (артериальные гипертензии) и затруднении оттока крови из его полости (стеноз устья аорты). В этих условиях увеличивается давление на единицу массы миокарда, что способствует его гипертрофии без существенного расширения полости.

Таким образом, объем крови в камере сердца в конце диастолы (конечнодиастолический объем) и сопротивление, оказываемое току крови на выходе из данной полости, существенно влияют на сократимость миокарда.

В физиологических условиях количество крови, поступающее в аорту, ее распределение по органам и, следовательно, кровоснабжение их и венозный возврат крови к сердцу четко сбалансированы. Они адаптированы к запросам организма. В условиях покоя параметры, характеризующие состояние сердечно-сосудистой системы, колеблются в сравнительно узких пределах (табл. 1). Они могут резко изменяться при физиологических состояниях, сопровождающихся изменениями потребности организма в кислороде (физическое и психическое напряжение, беременность).

Среди различных параметров, характеризующих сократительную активность миокарда, наиболее достоверными являются оценка относительного количества крови, поступающей в систолу из левого желудочка в аорту (так называемая фракция изгнания), а также скорость укорочения (V_c), определяемая по разнице диаметра ле-

вого желудочка в систолу и диастолу (в см), отнесенная к длительности периода изгнания (в с). У здоровых лиц фракция выброса колеблется в пределах 50-75%, средняя скорость циркуляторного укорочения миофибрилл составляет $1,1 \pm 0,05$ см/с.

Таблица 1

Параметры системной гемодинамики
у взрослых здоровых лиц

Показатель	Средние значения	Пределы колебаний
АДс, мм рт. ст.	$125 \pm 1,60$	90-139,0
АДд, мм рт. ст.	$75 \pm 1,50$	60,0-89,0
АДср, мм рт. ст.	$90 \pm 1,40$	70,0-104,0
ЧСС, уд/мин	$70 \pm 1,60$	60,0-89,0
УИ, мл/м ²	$52 \pm 2,50$	35,0-120,0
СИ, л/мин/м ²	$3,6 \pm 0,16$	2,0-5,2
УПСС, динхс/см/м ²	$850 \pm 70,00$	290,0-1680,0
ОЦК, мл/кг	$78 \pm 2,50$	52,0-100,0

2.3.3. Внешние проявления деятельности сердца

Информацию о деятельности сердца у человека обычно получают путем изучения внешних проявлений этой деятельности. Существует целый ряд таких проявлений, которые можно при помощи соответствующего оборудования зарегистрировать с поверхности тела, не нанося при этом организму какого-либо вреда. Подобные методы исследования называются *неинвазивными*. К ним относится, например, ЭКГ, отражающая электрическую активность сердца. Из проявлений, по которым можно судить о механической деятельности сердца, наиболее доступны для неинвазивных методов исследования следующие: верхушечный толчок, тоны сердца, артериальный пульс и венозный пульс.

Верхушечный толчок. У худых людей верхушечный толчок легко можно пропальпировать или даже увидеть. Он проявляется кратковременным выбуханием (иногда втяжением) в левом пятом межреберье по срединноключичной линии. Нельзя, однако, считать, что этот толчок связан лишь с перемещениями верхушки: он возникает в результате сложного изменения формы, объема и пространственного расположения сердца в целом. Запись верхушечного толчка – апекскардиограмма – позволяет получить определенную информацию о временных соотношениях периодов цикла сокращения левого желудочка.

Тоны сердца. При сокращениях сердца возникают колебания звуковой частоты (15-400 Гц), передающиеся на грудную клетку, где их можно выслушать либо просто ухом, либо при помощи стетоскопа. При выслушивании (аускультации) сердца обычно можно различить два тона: первый из них возникает в начале систолы, второй – в начале диастолы.

Первый тон длительнее второго; он представляет собой глухой звук сложного тембра. Этот тон связан главным образом с тем, что в момент захлопывания атриовентрикулярных клапанов сокращение желудочков как бы резко тормозится заполняющей их несжимаемой кровью. В результате возникают колебания стенок желудочков и клапанов, передающиеся на грудную клетку.

Второй тон, более короткий, связан с ударом створок полулунных клапанов друг о друга (поэтому его часто называют клапанным тоном). Колебания этих створок передаются на столбы крови в крупных сосудах, и поэтому второй тон лучше выслушивается не непосредственно над сердцем, а на некотором отдалении от него по ходу тока крови (аортальный клапан аускультируют во втором межреберье справа, а легочный – во втором межреберье слева). Первый тон, напротив, лучше выслушивается непосредственно над желудочками:

- в пятом левом межреберье по срединноключичной линии аускультируют левый атриовентрикулярный клапан, а по правому краю грудины – правый.

Фонокардиография. При помощи специальных микрофонов и регистрирующей аппаратуры можно записать отдельные колебания, из которых состоят тоны сердца (рис. 3). Такая запись называется фонокардиограммой; она позволяет не только осуществлять постоянную регистрацию тонов, но и исследовать временные соотношения между этими тонами и другими процессами, происходящими во время сердечного цикла. Применение частотных фильтров дает возможность более четко выделить отдельные компоненты каждого тона и исследовать патологические звуковые явления.

Первый тон. Существуют три основных компонента этого тона. Первый из них – это медленная низкоамплитудная волна, обусловленная изменением формы левого желудочка в начале периода изоволюметрического сокращения. Затем следует более значительная волна, возникающая в связи с резким нарастанием внутрижелудочкового давления. Третий компонент первого тона состоит из двух волн: первая из них совпадает с началом периода изгнания, вторая приходится на раннюю стадию этого периода.

Второй тон. Начало второго тона означает конец периода изгнания и обычно совпадает с концом зубца Т на ЭКГ. Иногда второй тон бывает расщеплен: первый компонент в этом случае обусловлен закрыванием аортального клапана, а второй совпадает с закрыванием легочного клапана.

Третий и четвертый тоны. Когда в начальной стадии периода наполнения кровь устремляется в желудочки, возникает третий тон. Этот тон слышен обычно лишь у детей, так как звуки у них лучше проводятся к поверхности тела. Иногда в интервале между концом зубца Р и началом зубца Q можно зарегистрировать четвертый тон, обусловленный сокращением предсердий. Этот тон не прослушивается при обычной аускультации.

Сфигмограмма сонной артерии. При выбросе крови из левого желудочка по артериям распространяется волна давления. На записи этой пульсовой волны (сфигмограмме), произведенной от близко расположенных к сердцу сосудов (например, общей сонной артерии), видны типичные изменения давления (рис. 3). Выброс крови из желудочков приводит прежде всего к быстрому нарастанию давления до пика на кривой сфигмограммы. Затем следует фаза снижения давления, во время которой захлопываются аортальные клапаны. В момент их закрытия на сфигмограмме появляется четко ограниченная выемка – инцизура. Время от начала кривой до инцизуры соответствует периоду изгнания левого желудочка. Однако следует помнить, что начало периода изгнания не совсем соответствует подъему кривой сфигмограммы, так как для распространения пульсовой волны от аорты до сонной артерии требуется определенное время, в связи с чем пульсация сонной артерии несколько отстает от звуковых и электрических сигналов, передающихся практически мгновенно. Это так называемое время запаздывания пульсовой волны можно определить, измерив интервал от начала второго тона до инцизуры (рис. 3).

Венозный пульс. Во время сердечного цикла меняется степень наполнения кровью центральных вен. Эти изменения внешне проявляются как колебания объема вен, например наружной яремной вены. Запись ее движений (флебограмма яремной вены) служит показателем деятельности правого сердца, и особенно правого предсердия.

Рентгенологическое исследование сердца. Эхокардиография. Сведения о размерах и форме сердца можно получить путем простого постукивания по грудной стенке (перкуссии) и определения области глухого звука. Для более точного, документированного исследования используют рентгеноскопию сердца. Больного помещают на расстоянии 2 м от источника рентгеновских лучей (при этом не возникает искажений, связанных с расхождением лучей на малых расстояниях). В последнее время для исследования сердца стали широко применять способ эхолокации. При эхокардиографии записывают ультразвуковые колебания, отраженные от различных поверхностей сердца – наружных и внутренних поверхностей стенок, клапанов и т. д. Этот метод позволяет получить ценные сведения о расстоянии между различными структурами, находящимися в радиусе ультразвукового луча, а также об изменениях этих расстояний (например, об изменениях размеров сердца, движениях клапанов и т. д.). Поскольку имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что в дозах, применяемых при эхокардиографии, ультразвуковые лучи (в отличие от рентгеновских) безвредны для человека, эхокардиографическое исследование можно производить многократно.

2.3.4. Инвазивные методы исследования сердца: внутрисердечные измерения

Неинвазивные методы исследования – ЭКГ, исследование тонов сердца и т. п. – имеют, разумеется, большое практическое значение. Однако при помощи этих методов можно получить лишь косвенные данные о деятельности сердца, а в ряде случаев таких данных может оказаться недостаточно. В связи с этим в последние годы были разработаны методы внутрисосудистых и внутрисердечных измерений при помощи специальных катетеров. Эти последние представляют собой гибкие трубки различной формы, длины и диаметра. Их вводят в периферические кровеносные сосуды и, как правило, под контролем рентгена проводят в сердце. Катетер, введенный в периферическую вену, обычно без труда проходит в правое предсердие, правый желудочек и легочный ствол. Левое сердце катетеризуется ретроградно (через периферическую артерию) либо путем осторожного прокола межпредсердной перегородки из полости правого предсердия.

Внутрисердечные измерения. Катетеризацию сердца применяют прежде всего для измерения давления в его полостях и прилегающих сосудах; при этом получают запись изменения давления, подобную кривой на рис. 3. В табл. 2 приведены значения давления в магистральных сосудах и полостях сердца, имеющие наибольшее практическое значение. При помощи катетера можно также произвести забор проб крови из той или иной области и определить, например, содержание в них кислорода. Если через катетер ввести какой-либо индикатор, то можно построить так называемую кривую разведения, позволяющую вычислить сердечный выброс. Можно также ввести какое-либо контрастирующее вещество и затем быстро сделать серию рентгенограмм. При этом будут видны различные сосуды и камеры сердца в разных фазах сердечного цикла. Этот метод называется ангиокардиографией. Наконец, при помощи катетера можно зарегистрировать либо электрическую активность (электрокардиограмму пучка Гиса), либо тоны сердца (внутрижелудочковую фонограмму).

Таблица 2

Нормальные цифры давления в сердце и крупных сосудах у взрослого человека в покое, мм рт. ст.

	Максимальное давление систолическое	Конечно-диастолическое давление	Среднее давление
Правое предсердие	–	–	5
Правый желудочек	25	5	
Легочная артерия	25	10	
Левое предсердие	–	–	10
Левый желудочек	120	10	
Аорта	120	70	

2.3.5. Биоэнергетика сокращения миокарда

Потребление кислорода и питательных веществ. Энергию, необходимую для совершения механической работы, сердце получает главным образом за счет окислительного фосфорилирования. В этом отношении миокард принципиально отличается от скелетных мышц, которые при кратковременных нагрузках могут в значительной мере покрывать свои энергетические потребности за счет анаэробных процессов – образующийся в них «кислородный долг» может быть восполнен в дальнейшем. О значении окислительных процессов для сердца свидетельствует обилие в клетках миокарда митохондрий – органелл, содержащих ферменты цикла трикарбоновых кислот.

Потребление кислорода и КПД сердца. Потребление сердцем кислорода *in situ* обычно определяют, измеряя разницу между содержанием этого газа в артериальной крови и в крови коронарных вен (AV – разница по O₂) и умножая полученную величину на объемную скорость кровотока в коронарных сосудах. В покое потребление сердцем кислорода, рассчитанное по этому способу, равно примерно 0,08-0,1 мл/г/мин. Таким образом, сердце массой 300 г потребляет 24-30 мл кислорода в минуту. Это примерно 10% общего потребления кислорода у взрослого человека в покое; масса же сердца составляет лишь около 5% массы тела. При интенсивной работе утилизация кислорода миокардом может возрастать в четыре раза по сравнению с покоем. На первый взгляд кажется, что потребление кислорода сердцем должно зависеть в основном от его вклада в общую работу организма за период одной систолы. Однако на самом деле это не так: при одной и той же работе сердце усваивает значительно больше кислорода в том случае, когда оно выбрасывает кровь против повышенного давления, чем когда оно изгоняет больший объем при низком давлении. Таким образом, коэффициент полезного действия сердца (т. е. доля энергии, идущая на совершение механической работы) при нагрузке давлением меньше, чем при нагрузке объемом. У здорового сердца КПД составляет в зависимости от преобладания той или иной нагрузки 15-40%.

При коронарной недостаточности, когда потребность сердца в кислороде превышает его поступление с кровью, пытаются снизить системное периферическое сопротивление с целью уменьшить артериальное давление и тем самым сократить потребление сердцем кислорода. На этом основано, в частности, терапевтическое действие нитроглицерина во время приступов стенокардии.

Факторы, влияющие на потребление кислорода. Объем кислорода, потребляемый сердцем за одну систолу, зависит прежде всего от напряжения волокон миокарда. При увеличении периода сокращения этот объем возрастает, поэтому вошел в употребление показатель «время-напряжение», выраженный как произ-

ведение среднего напряжения волокон миокарда на длительность систолы. При колебаниях частоты сокращений сердца утилизация кислорода изменяется приблизительно в такой же степени, в какой при этом меняется «чистое» рабочее время (произведение длительности систолы на частоту).

Остановленное сердце также потребляет некоторое количество кислорода, без которого наступили бы необратимые изменения миокарда. Это так называемое базальное потребление, равное примерно 0,015 мл/г/мин и составляющее весьма незначительную часть от утилизации кислорода бьющимся сердцем.

Таблица 3

Влияние частоты сердечных сокращений на кардиодинамику

Число ударов в 1 мин	Продолжительность, систолы, с	Продолжительность, диастолы, с	«Чистое» рабочее время, с/мин
70	0,28	0,58	19,6
150	0,25	0,15	37,5

Потребление питательных веществ. Количественный и качественный состав веществ, используемых сердцем для выработки энергии, может быть определен тем же путем, что и потребление кислорода. Для этого находят разницу концентраций того или иного вещества в артериях и коронарных венах и умножают ее на величину коронарного кровотока. Подобные эксперименты показали, что сердце в отличие, например, от скелетных мышц – «всеядный» орган (рис. 4).

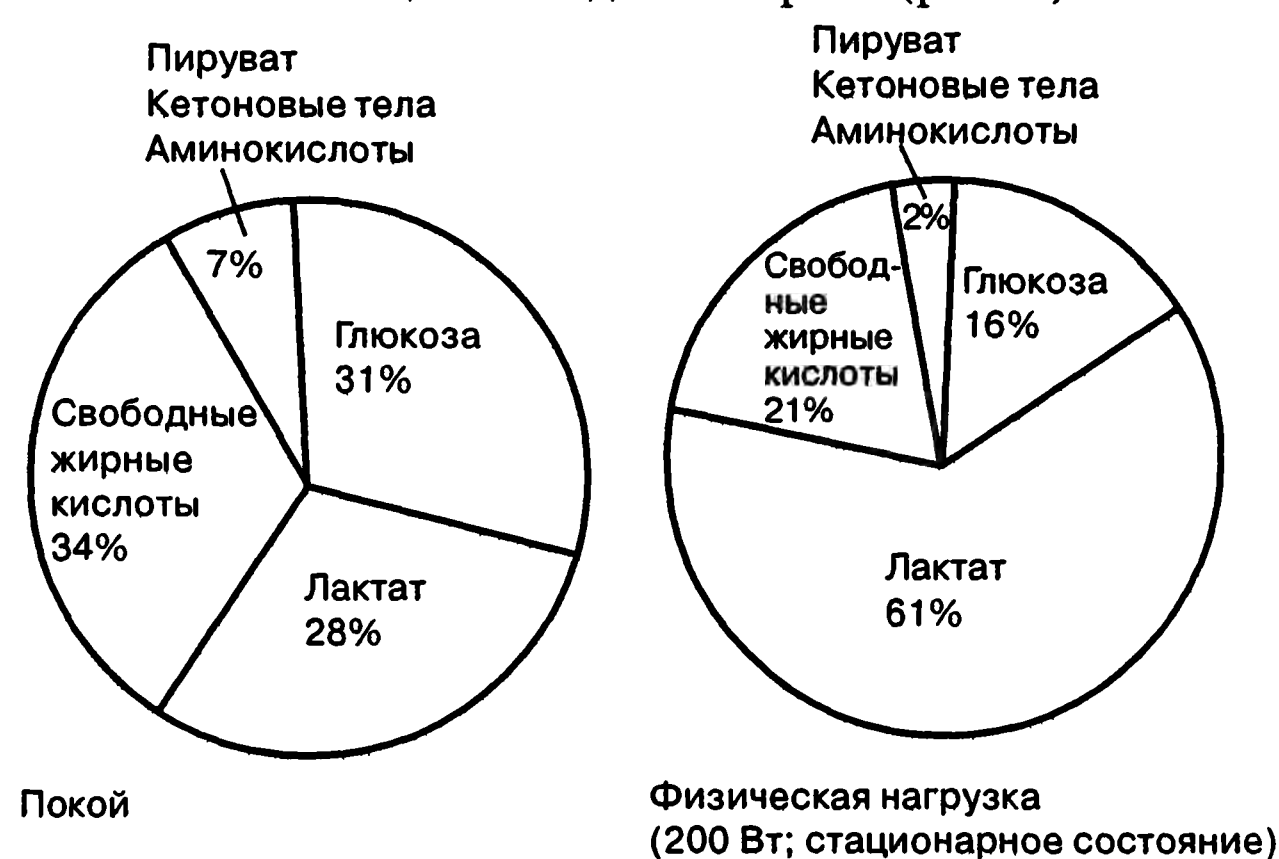


Рис. 4. Относительный вклад различных веществ в окислительные обменные процессы сердца при покое и интенсивной работе. Потребление каждого из веществ выражено в процентах как часть общего потребления кислорода, приходящаяся на долю этого вещества

Особенность, которая заслуживает особого интереса – это значительная доля свободных жирных кислот среди используемых сердцем субстратов, а также тот факт, что сердце в отличие от скелетных мышц способно использовать молочную кислоту (лактат). При ин-

тенсивной физической нагрузке, когда мышцы в результате анаэробного гликолиза высвобождают в кровь большое количество лактата, это вещество служит дополнительным «топливом», необходимым для усиленной работы сердца. Расщепляя молочную кислоту, сердце не только получает энергию, но также способствует поддержанию постоянства рН крови.

Соотношение различных субстратов в общем балансе потребления питательных веществ сердцем зависит главным образом от их поступления (т. е. от их концентрации в артериальной крови). Вследствие такой способности сердца потреблять все доступные вещества главная опасность нарушения коронарного кровообращения заключается не в недостатке субстрата, а в дефиците кислорода.

Макроэргические фосфаты. Метаболическое расщепление различных веществ сопровождается образованием АТФ – непосредственного источника энергии для сокращений сердца. Содержание АТФ в миокарде составляет 4-6 мкмоль/г. Это количество невелико по сравнению с тем, которое требуется для сократительной деятельности миокарда. За несколько секунд работы сердца оно обновляется (т. е. расщепляется с образованием АДФ и неорганического фосфата и вновь ресинтезируется) несколько раз. В сердце обнаружен еще один макроэргический фосфат – креатинфосфат. Содержание его примерно равно содержанию АТФ и составляет 7-8 мкмоль/г. Креатинфосфат служит особенно чувствительным показателем снабжения сердца питательными веществами и кислородом, так как от его расщепления зависит вначале метаболический ресинтез АТФ.

Кровоснабжение миокарда. Хотя питающие сердце коронарные сосуды относятся к большому кругу кровообращения, они обладают некоторыми особенностями, тесно связанными с деятельностью сердца. У человека, как правило, имеются две коронарные артерии, отходящие от основания аорты. Правая коронарная артерия снабжает большую часть правого желудочка, некоторые отделы перегородки и заднюю стенку левого желудочка. Остальные отделы сердца снабжаются с помощью левой коронарной артерии. Отток крови осуществляется преимущественно в венозный синус, остальная кровь оттекает по передним сердечным венам и венам Тебезия.

Величина коронарного кровотока. В опытах на животных коронарный кровоток можно непосредственно измерить при помощи электромагнитных флоуметров. При определении его у человека приходится пользоваться непрямymi методами. Некоторые из них основаны на оценке поглощения или разведения в сердце индифферентных газов (NO_2 , аргона, ксенона) с учетом их известной растворимости в тканях. Подобные исследования показали, что в покое величина коронарного кровотока у человека равна примерно 0,8-0,9 мл/г/мин, что составляет около 5% общего минут-

ного объема. При интенсивной мышечной работе коронарный кровоток может возрасть в четыре раза (табл. 4). Примерно во столько же раз увеличивается потребление сердцем кислорода.

Колебания коронарного кровотока во время сердечного цикла. Коронарный кровоток в отличие от кровообращения в других органах претерпевает значительные колебания, соответствующие периодам сердечного цикла. Эти периодические колебания обусловлены как пульсирующим характером давления в аорте, так и изменениями напряжения в стенке сердца. Под действием этого напряжения сдавливаются сосуды внутреннего и среднего слоев миокарда. В результате кровоток в левой коронарной артерии в начале систолы полностью прекращается, и лишь в диастоле, когда напряжение в стенке миокарда падает, он достигает высокого значения. В бассейне правой коронарной артерии внутрисстеночное напряжение ниже, поэтому кровоток в ней изменяется в основном в соответствии с давлением в аорте. В результате увеличения внутрисстеночного напряжения отток крови из коронарного синуса во время систолы резко возрастает; во время диастолы он вновь понижается.

Таблица 4

Коронарный кровоток и разница по содержанию O ₂ между артериальной кровью и кровью коронарных вен у человека в покое и при нагрузке		
Показатели	В покое	При нагрузке
Коронарный кровоток, мл·г ⁻¹ ·мин ⁻¹	0,8	3,2
AB pO ₂ , мл/дл крови	14,0	16,0
Содержание O ₂ в коронарных венах, мл/дл крови	6,0	4,0

Регуляция коронарного кровотока. Даже в состоянии покоя сердце извлекает из крови намного больше кислорода, чем другие органы. При содержании в артериальной крови 20 мл/дл экстракция кислорода сердцем составляет около 14 мл/дл (табл. 4). Поэтому при повышении нагрузки на сердце его возрастающая потребность не может быть покрыта за счет увеличения экстракции. Она удовлетворяется главным образом за счет увеличения коронарного кровотока. Это увеличение обусловлено расширением коронарных сосудов, т. е. снижением их гидродинамического сопротивления. Общеизвестно, что наиболее мощным стимулом для расширения коронарных сосудов служит недостаток кислорода: дилатация коронарных сосудов наступает уже при снижении оксигенации крови на 5%, т. е. примерно на 1 мл/дл. К факторам, вызывающим расширение коронарных сосудов, относятся также аденозин – вещество, играющее важную роль в распаде мак-

роэргических фосфорных соединений, и повышение внеклеточной концентрации ионов K⁺. Прямое действие вегетативных нервов на коронарные сосуды трудно оценить, так как эти нервы одновременно влияют и на другие параметры деятельности сердца.

Факторы эндотелиального происхождения, например окись азота (NO), также способствуют расширению коронарных сосудов. Их выделение из эндотелия повышается при увеличении кровотока (т. е. сил сдвига, действующих на стенки сосудов), а также под действием различных веществ (ацетилхолина, гистамина, серотонина, норадреналина и других). Все эти факторы в совокупности образуют систему, обладающую высокой надежностью регуляции коронарного кровотока.

2.4. Недостаточность кровообращения

Недостаточность кровообращения – патологическое состояние, при котором гемодинамика не обеспечивает органы и ткани необходимым для их функции количеством крови или обеспечивает адекватное кровоснабжение в покое за счет компенсаторных процессов, а неадекватность кровоснабжения выявляется лишь в условиях повышения метаболических потребностей тканей и органов, например, при физической нагрузке. Таким образом, недостаточность кровообращения может быть некомпенсированной и компенсированной.

Основные механизмы недостаточности кровообращения:

- снижение сократительной функции сердца – *сердечная недостаточность*;
- снижение сосудистого тонуса, обуславливающее относительную гиповолемию и синдром малого сердечного выброса, – *сосудистая недостаточность*.

Часто наблюдается комбинированная – *сердечно-сосудистая – недостаточность*. Как правило, любая изолированная форма недостаточности в дальнейшем становится *смешанной*.

Каждая из этих форм может иметь острое или хроническое течение, а также различную степень тяжести.

2.4.1. Сердечная недостаточность

Сердечный выброс (минутный объем крови) – основной показатель насосной, или гемодинамической, функции сердца, определяющий адекватность кровоснабжения тканей и органов. Соответственно, *сердечная недостаточность* – типовая форма патологии, при которой сердце не обеспечивает потребности органов и тканей в кровоснабжении, адекватном их функции и уровню пластических процессов в покое и (или) при физической нагрузке. Поскольку при этом подразумевается адекватность величины сердечного выброса (СВ), можно было бы полагать, что для сердечной недостаточности всегда характерно снижение величины этого параметра насосной функции сердца. Однако

наличие мощных компенсаторных реакций, особенно на доклинических стадиях сердечной недостаточности, нередко поддерживает величину минутного объема крови (МОК) на нормальном или даже несколько увеличенном уровне. В таких случаях признаком сердечной недостаточности становится неадекватный (сниженный) прирост СВ при субмаксимальной физической нагрузке, а также изменения внутрисердечной гемодинамики. При этом необходимостью становится индивидуализация оценки степени увеличения МОК, поскольку и у здоровых, но не тренированных людей, величина прироста СВ на физическую нагрузку, как правило, меньше, чем у здоровых, но тренированных лиц.

Основные гемодинамические проявления недостаточности насосной функции сердца, в основном, сводятся, во-первых, к уменьшению величины МОК и перфузии тканей, во-вторых, к повышению объема и давления крови в венозной части системы кровообращения. Эти два гемодинамических признака нередко даже включают в определение понятия «сердечная недостаточность», считая, что ее начальные стадии характеризуются ненормальным повышением венозного давления при физической нагрузке, или неспособностью к нормальному повышению СВ в условиях физической нагрузки, или и тем, и другим вместе.

Этиология и виды сердечной недостаточности. В зависимости от причины различают три патофизиологических варианта недостаточности сердца.

1. *Недостаточность от перегрузки* развивается в условиях предъявления повышенных функциональных требований к сердцу с нормальной сократительной способностью. Различные причины (интенсивная физическая работа, пороки сердца, гипертензия большого или малого круга кровообращения) приводят к преимущественной перегрузке левого или правого, а подчас и обоих желудочков.

Перегрузка левого желудочка развивается в условиях:

- диастолического переполнения левого желудочка (недостаточность аортального клапана, митральная недостаточность);
- препятствия к изгнанию крови из желудочка (сужение устья аорты, сужение предсердно-желудочкового отверстия, генерализованный атеросклероз, стабильная артериальная гипертензия).

Перегрузка правого желудочка возникает при:

- диастолическом переполнении правого желудочка (недостаточность трехстворчатого клапана или клапана легочного ствола);
- увеличении сопротивления выбросу крови из желудочка (сужение устья легочной артерии, сужение предсердно-желудочкового отверстия, гипертензия малого круга, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, пневмосклероз).

Перегрузка обоих желудочков наблюдается при комбинированных врожденных и приобретенных пороках

сердца, перикардитах, а также при сочетаниях первичного поражения миокарда и его перегрузки.

2. *Недостаточность при повреждении миокарда* развивается даже при нормальной или сниженной нагрузке на сердце. Первичные поражения миокарда обусловлены действием:

- некоронарогенных факторов (инфекционно-воспалительные, токсические, обменные, эндокринопатические, гипоксические, наследственные дефекты обмена, авитаминозы);
- коронарогенных факторов, приводящих к недостаточности венозного кровообращения.

3. *Смешанная форма недостаточности сердца* возникает при различных сочетаниях первичного повреждения миокарда и его перегрузки. Например, при ревматизме наблюдается сочетание воспалительного повреждения миокарда и нарушения клапанного аппарата. Сочетанный вариант недостаточности развивается и при дистрофических изменениях, когда гибель части миокардиоцитов сопровождается повышенной нагрузкой на оставшиеся мышечные волокна сердца.

Наиболее часто сердечная недостаточность (ухудшение насосной функции сердца) возникает при нарушении сократительной активности кардиомиоцитов (миокардиальная недостаточность). В редких случаях этот синдром может возникнуть при отсутствии изменений метаболизма миокарда. В частности, при наличии большого количества жидкости в полости перикарда или же при резком утолщении либо сращении его листков из-за механического препятствия нарушается диастолическое расслабление сердца (нет адекватного расширения камер сердца), затрудняется венозный возврат крови к сердцу и возникают все проявления сердечной недостаточности. Кроме того, проявления сердечной недостаточности при отсутствии серьезных нарушений метаболизма миокарда могут развиваться при внезапном прекращении кровоснабжения большого участка миокарда (инфаркт миокарда) или же остром развитии перегрузки желудочка сердца (разрыв створки клапана или отрыв хорды при инфекционном эндокардите или травме).

В клинике миокардиальная недостаточность, приводящая в последующем к сердечной недостаточности, наиболее часто развивается при длительной перегрузке миокарда. Перегрузка миокарда возможна, во-первых, при длительной работе той или иной камеры сердца, чаще – желудочка, против повышенного сопротивления на выходе из камеры (высокое давление в аорте или легочной артерии, стеноз устья аорты или легочной артерии) – нагрузка сопротивлением или так называемая постнагрузка. Термин «постнагрузка» подразумевает увеличение нагрузки на миокард непосредственно во время его сокращения (в систолу). Компенсация увеличенной постнагрузки осуществляется, преимущественно, гипертрофией миокарда соответствующей камеры сердца без ее существенной дилатации.

Второй причиной перегрузки является работа сердца при поступлении в камеру в период диастолы большего по сравнению с нормой количества крови (недостаточность клапанов, артериовенозные шунты) – нагрузка объемом или так называемая преднагрузка. Особенностью преднагрузки является то, что во время диастолы миокард соответствующей камеры сердца из-за ее перерастяжения испытывает большее по сравнению с нормой напряжение.

Таблица 5

Основные патологические процессы, приводящие к сердечной недостаточности	
Заболевание (синдром)	Основной механизм декомпенсации
Пороки сердца	Длительная гиперфункция
Артериальные гипертензии	Длительная гиперфункция
Ишемическая болезнь сердца	Уменьшение числа кардиомиоцитов, гиперфункция сохранившихся кардиомиоцитов
Миокардиты	Нарушения сократительной активности кардиомиоцитов
Дилатационная кардиомиопатия	Уменьшение числа кардиомиоцитов
Гипертрофическая и рестриктивная кардиомиопатия	Нарушение диастолического расслабления миокарда
Токсические поражения миокарда (алкоголь, антрациклиновые антибиотики и др.)	Уменьшение числа кардиомиоцитов, дистрофические изменения сохранившихся кардиомиоцитов
Тиреотоксикоз	Разобщение окислительного фосфорилирования, дистрофические изменения кардиомиоцитов
Анемии	Дистрофические изменения кардиомиоцитов
Перикардиты (выпотной, констриктивный)	Нарушение диастолического расслабления миокарда
Амилоидоз, гемохроматоз	Нарушение диастолического расслабления миокарда

Увеличение преднагрузки характерно для лиц с постепенно развивающимся уменьшением массы сократительного миокарда и замещением его соединительной тканью (кардиосклероз или фиброз миокарда). Наиболее частой причиной кардиосклероза является ишемическая болезнь сердца. Однако в этой ситуации речь идет об относительном увеличении преднагрузки, поскольку количество крови, поступающей в сердце во время диастолы, не изменено, но оно непропорционально велико по отношению к количеству интактного ми-

окарда. Поэтому во время систолы желудочек оказывается не в состоянии изгнать должный объем крови, что приводит к увеличению конечносистолического объема. Во время диастолы в сердце поступает нормальное количество крови, что в сочетании с увеличенным конечносистолическим объемом приводит к увеличению конечнодиастолического объема и большему растяжению камеры сердца.

Аналогично развивается сердечная недостаточность и при заболеваниях сердечной мышцы (миокардиты, дистрофии миокарда): уменьшение количества кардиомиоцитов и их дистрофические изменения приводят к нарушению сократительной способности сердца.

По механизму возникновения к этому типу нарушений близка сердечная недостаточность, развивающаяся вследствие длительной перегрузки сердца при действии экстракардиальных причин, таких как тиреотоксикоз, анемия, недостаток витамина B_1 . Хотя при этих заболеваниях в основе нарушений сократимости миокарда лежит биохимический дефект (разобщение окислительного фосфорилирования), тем не менее длительное функционирование миокарда в неблагоприятных условиях (тахикардия в сочетании с избытком тиреоидных гормонов при тиреотоксикозе или же гипоксией при анемии) может приводить к возникновению в кардиомиоцитах метаболических изменений, близких к таковым при хронической перегрузке сердца.

Таким образом, все заболевания, вызывающие увеличение работы сердца, уменьшение количества кардиомиоцитов или же их повреждение, могут приводить к сердечной недостаточности (табл. 5). В клинике нередко встречаются больные, у которых к развитию сердечной недостаточности могут приводить несколько одновременно существующих механизмов (сложные пороки сердца, сочетание гипертонической болезни с ишемической болезнью сердца, анемия у больного с самостоятельной патологией сердца и т. д.). Однако даже при этом условии в развитии СН обычно можно выделить ведущий механизм. В связи с этим выделяют три основных варианта СН:

- СН в результате повреждения миокарда («миокардиальная» форма);
- СН вследствие функциональной перегрузки сердца («перегрузочная» форма);
- смешанная форма СН (в результате сочетания прямого повреждения миокарда и его перегрузки).

Помимо этих форм СН (их условно называют первичными или кардиогенными), встречаются и такие, которые обусловлены уменьшением притока крови к неповрежденному сердцу. Их обозначают как вторичные, или некардиогенные. Они могут быть результатом значительного снижения массы циркулирующей крови, нарушения диастолического расслабления сердца при его сдавлении жидкостью, накапливающейся в полости перикарда (экссудат, кровь), и других подобных состояниях.

Виды сердечной недостаточности

I. По происхождению:

- преимущественно в результате непосредственного повреждения миокарда – «миокардиальная»;
- преимущественно в результате перегрузки сердца – «перегрузочная»;
- смешанная.

II. По первичности нарушения сократительной функции миокарда или уменьшения притока венозной крови к сердцу:

- первичная (кардиогенная) – в результате первичного снижения сократительной функции сердца при близкой к нормальной величине притока венозной крови к нему;
- вторичная (некардиогенная) – в результате уменьшения венозного притока к сердцу при близкой к нормальной величине сократительной функции миокарда.

III. По преимущественно пораженному отделу сердца:

- левожелудочковая;
- правожелудочковая;
- тотальная.

IV. По скорости развития:

- острая (минуты, часы);
- хроническая (недели, месяцы, годы).

2.4.1.1. Сердечная недостаточность от перегрузки.

Механизмы компенсации

Перегрузочная форма СН развивается на фоне гиперфункции и гипертрофии, приводящей при декомпенсации к снижению силы и скорости сокращения и расслабления сердца. Нарушение сократительной функции сердца сопровождается включением экстра- и интракардиальных механизмов компенсации уменьшения сердечного выброса. Условно выделяют четыре интракардиальных механизма.

1. Филогенетически наиболее ранним и надежным является механизм Франка-Старлинга, обеспечивающий увеличение развиваемого сердцем напряжения в ответ на растяжение миокарда (в связи с этим его называют гетерометрическим, т. е. обусловленным изменением длины сердечной мышцы). Увеличение длины волокон миокарда при СН является следствием растяжения их под влиянием избыточного объема крови в полостях сердца в результате снижения его сократимости. Это обуславливает увеличение площади взаимодействия актина и миозина при участии ионов кальция.
2. Увеличении силы сокращений сердца в ответ на повышенную нагрузку при неизменной длине волокон миокарда (его называют гомеометрическим, поскольку он реализуется без значительного изменения длины сердечной мышцы). При этом отмечается увеличение времени взаимодействия нитей актина и миозина.

3. Тахикардия вследствие повышения давления крови в полых венах, правом предсердии и растяжения их (рефлекс Бейнбриджа). В результате увеличения частоты сокращений сердца увеличивается время поступления ионов кальция в кардиомиоциты и как следствие – сила и скорость сокращения, а также расслабления миофибрилл.

4. Усиление симпатoadреналовых влияний на миокард, в частности в связи со снижением сердечного выброса. Активация симпатических воздействий на сердце обеспечивает значительное увеличение как силы, так и скорости сокращений миокарда.

Функционирование названных выше механизмов обеспечивает экстренную компенсацию снижения сократимости миокарда. Однако это сопровождается значительным увеличением интенсивности функционирования сердца – его гиперфункцией.

Компенсаторная гиперфункция. Сердце быстро приспособляется к повышенной нагрузке и, выполняя дополнительную работу, компенсирует возможные расстройства кровообращения. В зависимости от вида перегрузки включаются различные механизмы компенсации.

Перегрузка объемом крови мобилизует *гетерометрический, или изотонический, механизм* Франка-Старлинга: повышенное кровенаполнение полостей (или одной полости) сердца во время диастолы ведет к увеличенному растяжению мышечных волокон. В ответ – более сильное сокращение сердца во время систолы. Этот механизм обусловлен линейной зависимостью между количеством притекающей крови и силой сокращения миокарда. Перегрузка сердца объемом, например, при хронической интенсивной физической нагрузке у атлетов, митральной или аортальной недостаточности, внутрисердечных шунтах, анемии (перегрузка на входе – преднагрузка), компенсируется развитием *тоногенной дилатации* полости желудочка и *эксцентрической гипертрофии*, обеспечивающей создание большого систолического объема.

Возрастание систолического объема обеспечивается увеличением числа последовательно расположенных саркомеров, что ведет к повышению конечнодиастолического объема (КДО) полости желудочка. Растяжение желудочка вызывает большее напряжение его стенок при обеспечении одного и того же давления в его полости, вследствие чего происходит и некоторое утолщение стенок желудочка, но значительно менее выраженное, чем при концентрической гипертрофии. Степень укорочения мышечных клеток и, соответственно, уменьшения внутреннего диаметра полости желудочка остается без изменений, но увеличенный КДО при той же степени укорочения миокардиальных клеток обеспечивает и пропорционально увеличенный систолический объем.

Однако, если степень растяжения мышечного волокна превышает допустимые границы, то сила сокраще-

ния снижается. Уменьшение напряжения происходит при растяжении сегмента миокарда более, чем на 25% его исходной длины. Это соответствует увеличению объема полости левого желудочка примерно на 100%. При допустимых же перегрузках линейные размеры сердца увеличиваются не более, чем на 15-20%. Происходящее при этом расширение полостей сердца сопровождается увеличением ударного объема и называется *тоногенной дилатацией*.

При повышении сопротивления оттоку крови включается *изометрический, или гетеротонический, механизм* компенсации. Перегрузка сердца давлением при повышении давления крови в аорте, например, при аортальном стенозе или артериальной гипертензии (перегрузка на выходе – постнагрузка) компенсируется развитием *концентрической гипертрофии*, характеризующейся утолщением стенок левого желудочка без повышения объема самой камеры. Это позволяет обеспечить высокое систолическое давление в левом желудочке, необходимое для преодоления повышенного сопротивления изгнанию крови в аорту.

Увеличение числа параллельно расположенных миофибрилл в кардиомиоците при утолщении стенки желудочка приводит к суммированию во время систолы сокращений отдельных миофибрилл, повышению силы сокращения стенок левого желудочка и давления в его полости. Напряжение стенки желудочка при этом не меняется, так как возрастают и давление, и толщина стенки. В этом случае длина мышечного волокна увеличивается незначительно, но резко повышаются давление и напряжение при сокращении мышцы в конце диастолы.

Повышение силы сердечных сокращений происходит не сразу, а увеличивается постепенно с каждым последующим сокращением сердца, пока не достигнет уровня, необходимого для сохранения постоянства минутного объема сердца. Мощность, развиваемая при сокращении сердца, линейно связана с величиной сопротивления оттоку.

Энергетически оба механизма компенсации повышенной нагрузки не равноценны. При одинаковом уве-

личении внешней работы потребление кислорода сердцем изменяется по-разному, в зависимости от того, чем обусловлен рост работы – увеличением притока крови или увеличением аортального сопротивления.

Если работа удваивается вследствие двукратного увеличения конечного диастолического объема, то потребление кислорода возрастает всего на 25%. Если же работа удваивается в результате двукратного увеличения сопротивления оттоку, то потребление кислорода миокардом увеличивается на 200%. Это объясняется тем, что при изометрическом механизме компенсации для преодоления увеличенного сопротивления оттоку необходимо значительное повышение систолического давления, которое может быть достигнуто путем прироста величины и скорости развития напряжения мышечного волокна. А именно фаза изометрического напряжения является наиболее энергоемкой и служит фактором, определяющим интенсивность расхода АТФ и потребление кислорода миокардом.

Следовательно, гетерометрический механизм компенсации экономнее изометрического. Этим, возможно, и объясняется более благоприятное течение тех патологических процессов, которые сопровождаются включением механизма Франка – Старлинга, например недостаточности клапанов по сравнению со стенозом отверстия (табл. 6).

К компенсаторным механизмам, обеспечивающим поддержание минутного объема крови, также относятся учащение сокращений сердца – тахикардия.

Ее основные механизмы :

- прямое действие повышенного давления крови в устье полых вен, а также в полости правого предсердия (на синусно-предсердный узел) – рефлекс Бейнбриджа;
- нервные и гуморальные влияния катехоламинов.

С энергетической точки зрения это наименее выгодный механизм компенсации, так как:

- сопровождается расходом большого количества кислорода;

Таблица 6

Работа, напряжение и потребление кислорода при изотонической и изометрической гиперфункции	
Преимущественно изотоническая гиперфункция	Преимущественно изометрическая гиперфункция
1. Напряжение миокарда, потребление им кислорода и коронарный кровоток увеличены в умеренной степени	1. Напряжение миокарда, потребление им кислорода и коронарный кровоток увеличены в высокой степени
2. Амплитуда сокращения миокарда значительно увеличена	2. Амплитуда сокращения миокарда существенно не изменена
3. Работа сердца увеличена за счет прироста ударного объема при незначительных изменениях давления	3. Работа сердца увеличена за счет прироста систолического давления в желудочке при незначительных изменениях ударного объема
4. Эффективность работы сердца увеличена или нормальна	4. Эффективность работы сердца снижена или нормальна
5. Дилатация соответствующей полости сердца нередко весьма выражена и сама по себе не является указанием на падение эффективности работы сердца и развитие его недостаточности	5. Дилатация соответствующей полости обычно отсутствует или выражена незначительно, но, возникнув, является безусловным свидетельством снижения эффективности работы сердца, а нередко и признаком его недостаточности
6. Период изометрического напряжения нередко укорочен или отсутствует	6. Период изометрического напряжения всегда сохранен и нередко удлинен

- приводит к значительному укорочению диастолы – периода оптимального кровоснабжения, восстановления АТФ и отдыха миокарда;
- ухудшается гемодинамическая характеристика сердца: во время диастолы уменьшается заполнение желудочков кровью, систола становится менее полноценной, так как при этом невозможна мобилизация гетерометрического механизма компенсации.

По мере сокращения сердечного цикла происходит укорочение длительности диастолы в большей степени, чем систолы. Начало сокращения предсердий все больше приближается к концу систолы желудочков, пока при 170 ударах в 1 мин не совпадает с ним («закупорка предсердий»). На ЭКГ при этом зубец Р наслаивается на зубец Т.

К кардиальным механизмам компенсации при сердечной недостаточности относится также активация освобождения собственных гуморальных факторов сердца и сосудов.

Повышение конечнодиастолического давления (КДД) в полостях сердца, особенно в правом предсердии, и, как следствие, – увеличение напряжения стенок предсердий или желудочков – является стимулом для секреции миокардом атриопептида или предсердного натриуретического гормона. Этот пептид вызывает расширение артерий, особенно в условиях их констрикции, вызванной другими гуморальными регуляторами, повышает почечную экскрецию натрия и воды, является антагонистом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. В условиях перегрузки сердца объемом или давлением эффекты атриопептида способствуют уменьшению нагрузки на миокард. Вместе с тем, активация многих межсистемных механизмов компенсации, обладающих вазоконстрикторным, а также натрийзадерживающим эффектами, ослабляет действие атриопептида и его компенсаторную значимость.

Важную роль в стабилизации АД и системного кровообращения при сердечной недостаточности играет эндотелин, секретируемый сосудистым эндотелием в ответ на гемодинамический стимул (растяжение) и действие ангиотензина-II. Эндотелин вызывает вазоконстрикцию и способствует задержке натрия в организме. Он ослабляет или даже нивелирует вазодилатирующий и натриуретический эффекты атриопептида.

В формировании механизмов компенсации при перегрузке важная роль принадлежит симпатической части вегетативной нервной системы, выделяющей норадреналин нервными окончаниями и адреналин мозговым веществом надпочечников. Эти симпатические медиаторы (катехоламины) взаимодействуют с рецепторами на поверхности миокардиоцита. Рецепторы симпатической нервной системы подразделяются на два класса: α - и β -рецепторы, каждый из которых делится на подклассы: α_1 , α_2 ; β_1 , β_2 . В сердце млекопитающих содержатся преимущественно β_1 -рецепторы, а в гладких мышцах сосудов – α_1 и β_2 -рецепторы.

Внутриклеточные эффекты стимуляции рецепторов оказывают положительные инотропные влияния на мышцу сердца посредством:

- стимуляции реакций гликолиза за счет активации фосфоорилазы. Это способствует улучшению обеспечения миокардиоцитов АТФ;
- увеличения выхода кальция из цистерн саркоплазматического ретикулума;
- активации ферментов, фосфорилирующих белки миокардиоцитов и, прежде всего тропонин. Это ускоряет и облегчает его взаимодействие с кальцием, что усиливает мышечное сокращение;
- активации Ca^{2+} - Mg^{2+} -АТФ-азы, стимулирующей изгнание ионов кальция в цистерны саркоплазматического ретикулума, что формирует более полноценную диастолу;
- расширения коронарных сосудов и улучшения кровоснабжения миокарда.

Многие из перечисленных эффектов адреналина осуществляются лишь в присутствии ионов кальция, который функционирует как своеобразный синергист адреналина. Это способствует значительному увеличению силы и скорости сердечных сокращений, уменьшению объема остаточной крови в полостях сердца за счет более полного изгнания ее во время систолы (при обычной нагрузке около половины крови в желудочке остается в конце систолы), росту частоты сокращений сердца.

Биоэнергетика гиперфункции. Повышение интенсивности функционирования структур при гиперфункции миокарда сопровождается компенсаторной активацией использования энергии АТФ и увеличением потребления кислорода. Соответственно расходу энергии, возрастает использование миокардом основных субстратов энергообеспечения (глюкоза или гликоген, лактат и свободные жирные кислоты).

Во-первых, при ускорении расщепления АТФ и креатинфосфата в условиях гиперфункции миокарда активизируются все этапы процесса гликолиза – поступление глюкозы в кардиомиоциты, ускорение катализируемого гексокиназой фосфорилирования глюкозы (за счет более быстрого использования глюкозо-6-фосфата), активация фосфофруктокиназы под влиянием продуктов расщепления АТФ (АМФ и неорганический фосфат). Аэробное окисление пирувата возрастает вследствие активации пируватдегидрогеназы (под влиянием АДФ, NAD^+ , пирувата) и стимулирования ее эффектов (под влиянием снижения концентрации NADH).

Во-вторых, ускоряется распад гликогена в миокарде, благодаря тому, что продукты расщепления АТФ (АМФ и неорганический фосфат) прямо стимулируют активность фосфоорилазы- β .

В-третьих, повышается поглощение кардиомиоцитами и метаболизм лактата (особенно при увеличении его концентрации в крови), что связано с ускоренным при активации пируватдегидрогеназы удалением пиру-

вата, образуемого из лактата под влиянием лактатдегидрогеназы, а также вследствие увеличения отношения $NAD^+/NADH^+H^+$ в митохондриях при образовании АДФ из АТФ.

В-четвертых, ускоренное образование NAD^+ из $NADH_2$ при гиперфункции сердца стимулирует цикл окисления жирных кислот, что способствует их повышенному поглощению кардиомиоцитами.

Приведенные компенсаторные метаболические реакции энергообеспечения гиперфункции сердца зависят от состояния метаболизма в организме. Так, являющиеся в норме основным энергетическим субстратом для миокарда, свободные жирные кислоты при повышении нагрузки на миокард в физиологических условиях играют основную роль в дополнительном энергообеспечении гиперфункции. Это связано с тем, что повышение нагрузки на миокард вызывает увеличение их концентрации в крови и возрастание утилизации кардиомиоцитами свободных жирных кислот, но одновременно ингибирует поглощение и окисление глюкозы. Напротив, избыток глюкозы и инсулина в крови снижает циркулирующий уровень свободных жирных кислот, замедляет их утилизацию при ускорении окисления глюкозы.

Каждый вид энергетических субстратов при окислении ведет к разному выходу АТФ на одну молекулу субстрата. Так, наибольшее образование молекул АТФ на молекулу субстрата происходит при окислении жирной кислоты, поскольку молекулы жирных кислот содержат мало кислорода и могут на один атом углерода давать больше молекул АТФ. Однако при окислении жирных кислот для образования АТФ требуется больше кислорода. Следовательно, компенсаторное увеличение утилизации жирных кислот для энергообеспечения гиперфункции миокарда ведет к нежелательной «потере» кислорода. Более того, повышение содержания свободных жирных кислот в крови при возросшей нагрузке на миокард может подавлять Na^+-K^+-ATP азу мембраны кардиомиоцитов, нарушая ее электрогенез. Угнетение активности Na^+-K^+-ATP азы особенно существенно при дефиците Mg^{2+} , наступающем при избытке альдостерона вследствие активации ренин-ангиотезин-альдостероновой системы.

При гиперфункции сердца происходит ускорение гликолиза, но в митохондриях повышается концентрация NAD^+ , что обусловлено повышенным образованием АДФ из АТФ в цитоплазме кардиомиоцитов. Увеличение отношения $NAD/NADH_2$ в митохондриях ускоряет работу цикла лимонной кислоты, повышает активность пируватдегидрогеназы, активность цикла окисления жирных кислот.

Гиперфункция миокарда может повышать утилизацию и использование трех основных энергетических субстратов – глюкозы, лактата и свободных жирных кислот. Но несмотря на компенсаторное напряжение метаболизма, ресинтез АТФ отстает от повышенного расхода энергии: показатели концентрации АТФ и кре-

атинфосфата (КФ) снижены, а АДФ, АМФ, креатина (Кр) и неорганического фосфора (Фн) – повышены, что выражается в увеличении соотношения:

$$[АДФ]+[АМФ]+[Кр]+[Фн] : [АТФ]+[КФ]$$

Это соотношение, получившее название «потенциал фосфорилирования» или «регулятор окислительного фосфорилирования», быстро возрастает при перегрузке сердца.

Гиперфункция – длительный и непрерывный процесс. Вначале она осуществляется миокардом, имеющим нормальную структуру и массу, затем приводит к гипертрофии. В дальнейшем наступает изнашивание миокарда, что приводит к хронической недостаточности гипертрофированного сердца.

Таким образом, компенсаторная гиперфункция, гипертрофия и последующее изнашивание гипертрофированного сердца – звенья единого процесса.

Гипертрофия миокарда. Длительное увеличение нагрузки на сердечную мышцу сопровождается увеличением нагрузки на единицу мышечной массы, повышением интенсивности функционирования ее структур (ИФС). В ответ на это активизируется генетический аппарат мышечных и соединительнотканых клеток, усиливается синтез белков, что ведет к быстрому увеличению объема мышечного волокна, его гипертрофии и, как правило, сопровождается гипертрофией того отдела сердца, который испытывает повышенную нагрузку. При этом увеличивается объем каждого сердечного мышечного волокна, общее же число волокон остается неизменным. Гипертрофия миокарда ведет к снижению нагрузки на единицу мышечной массы до нормального уровня, восстанавливая ИФС.

В патогенезе гипертрофии выделяют три основные стадии.

1. *Аварийная стадия* развивается непосредственно после повышения нагрузки и характеризуется, прежде всего, увеличением интенсивности функционирования структур миокарда (ИФС), которое закономерно влечет за собой одновременную активацию энергообразования и синтеза белка.

Увеличенное энергообразование выражается значительным повышением потребления кислорода на единицу массы миокарда, а также ростом окислительного фосфорилирования. Однако, возросший аэробный ресинтез АТФ оказывается недостаточным, так как энергия в форме АТФ в больших количествах используется одновременно для повышенной функции и стимуляции синтеза белка. В связи с этим наблюдается мобилизация анаэробного пути ресинтеза АТФ за счет распада гликогена и креатинфосфата – содержание этих веществ в миокарде значительно снижается.

Увеличение концентрации водородных ионов оказывает влияние на генетический аппарат миокардиоцитов, в частности, на регуляторные гены, известные как протоонкогены или с-онкогены. Это аналоги вирусных онкогенов, однако в ядрах дифференцированных

клеток – это древнейшие нормальные регуляторные гены, контролирующие рост, деление и дифференцировку клеток. Экспрессия с-онкогенов и увеличение транскрипции ведут к синтезу онкопротеинов – нормальных клеточных белков – регуляторов активности других генов, кодирующих синтез быстрообновляемых короткоживущих белков клеточных структур – митохондрий, ретикулума, плазмалеммы и др. Прирост в клетке концентрации H^+ -ионов активирует также синтез информационной РНК и полирибосом, где происходит сборка белковых молекул.

Активация аппарата синтеза белка в волокнах миокарда выражается в том, что резко возрастает включение меченых предшественников в состав ДНК, РНК и белка миокардиальных клеток; быстро увеличивается масса миокарда при незначительном изменении концентрации миофибриллярных белков. Эта активация аппарата синтеза белка возросшей ИФС осуществляется таким образом, что вначале увеличивается масса энергообразующих структур митохондрий, а затем – масса функционирующих структур – миофибрилл. Таким образом, уровень энергообеспечения значительно превышает темп увеличения массы миофибриллярных белков.

2. Стадия завершившейся гипертрофии и относительно устойчивой гиперфункции характеризуется нормальной ИФС миокарда и соответственно нормальным уровнем энергообразования, а также синтеза нуклеиновых кислот и белков в ткани сердечной мышцы. В этой стадии процесс гипертрофии завершен, масса миокарда увеличена на 100 – 120% и больше не возрастает. При этом потребление кислорода на единицу массы миокарда нормально, а потребление кислорода сердечной мышцей в целом увеличено в такой же мере, как и масса этой мышцы. Содержание креатинфосфата и гликогена в миокарде восстанавливается до нормального уровня.

Главная особенность этой стадии состоит в том, что гиперфункция органа в целом не сопровождается гиперфункцией образующей его мышечной ткани, так как масса этой ткани резко увеличена, а ИФС близка к норме. Это обстоятельство придает относительную устойчивость гиперфункции, но вместе с тем не предотвращает исподволь развивающихся в данной стадии нарушений обмена и структуры миокарда.

Наиболее ранними проявлениями таких нарушений является значительное увеличение концентрации в миокарде молочной кислоты и небелкового азота, а также умеренный кардиосклероз. В целом эта стадия процесса совпадает с длительным периодом клинической компенсации, который наблюдается почти при всех пороках и артериальной гипертензии.

Однако, если нагрузка на сердце продолжает нарастать, постепенно биосинтез миофибриллярных белков начинает преобладать над уровнем образования АТФ в миокардиоцитах.

3. Стадия постепенного истощения и прогрессирующего кардиосклероза характеризуется глубокими обменными и структурными изменениями, которые исподволь накапливаются в энергообразующих и сократительных элементах клеток гипертрофированного миокарда. Часть мышечных волокон гибнет и замещается соединительной тканью, ИФС снова возрастает. Нарушается регуляторный аппарат сердца. Падение концентрации ДНК в миокарде сопровождается патологическими изменениями в ядрах мышечных волокон и снижением интенсивности синтеза белка. Деструкция и уменьшение массы митохондрий обуславливают падение концентрации АТФ и КФ, а также АТФ-азной активности миозина миофибрилл. Распад и постепенная атрофия мышечных волокон сопровождаются прогрессирующим кардиосклерозом, который сочетается с еще большей гипертрофией уцелевших волокон. Прогрессирующее истощение компенсаторных резервов приводит к возникновению хронической недостаточности сердца, а в дальнейшем – к недостаточности кровообращения.

При снижении нагрузки, например при ликвидации стеноза, восстановлении клапанов, масса миокарда уменьшается до нормы. Это указывает на то, что интенсивность синтеза белков в клетках миокарда в значительной степени регулируется уровнем нагрузки. Кроме того, этот процесс контролируется механизмами нервно-гуморальной регуляции.

Гипертрофия миокарда – явление приспособительное, направленное на выполнение повышенной работы без существенного повышения нагрузки на единицу мышечной массы миокарда. Это весьма совершенное приспособление. Так, гипертрофия сердца у спортсмена, например, позволяет ему выполнять очень большую работу. При этом наряду с гипертрофией изменяется и нервная регуляция сердца, что значительно расширяет диапазон его адаптации и благоприятствует выполнению значительных нагрузок. Но и при патологических процессах гипертрофия сердца длительно компенсирует возникающие нарушения. Так, например, при вскрытиях было обнаружено, что около 4% людей имеют клапанные пороки, сопровождающиеся гипертрофией миокарда, но только у 0,5-1% лиц заболевание проявлялось клинически.

Компенсаторная гипертрофия миокарда может носить смешанный характер с преобладанием либо концентрического, либо эксцентрического типов. Поражения миокарда различного генеза, например инфаркт, могут вести к развитию асимметричной или локальной гипертрофии, нередко сочетающейся с дилатацией желудочка. При этом существенное значение имеет площадь поражения миокарда. Так, при повреждении и, соответственно, асинергичности сокращений до 20% площади миокарда возможна полноценная компенсация, а 30% и более – вызывает падение фракции выброса и клиническую симптоматику сердечной недостаточности.

сти. Резкая дилатация левого желудочка может вести к растяжению митрального клапанного кольца, что способствует недостаточности митрального клапана, резко усугубляющей миокардиальную недостаточность и ведущей к декомпенсации. Гемодинамические признаки сердечной недостаточности быстро формируются и при повреждении папиллярных мышц, также вызывающем недостаточность митрального клапана.

Гипертрофированное сердце отличается от нормального обменными, функциональными и структурными признаками, которые, с одной стороны, позволяют ему длительное время преодолевать повышенную нагрузку, а с другой – создают предпосылки для возникновения патологических изменений – миокардиодистрофии и прогрессирующего кардиосклероза. К последним относятся:

- *уменьшение соотношения площади клеточной мембраны и объема клетки.* Увеличение массы сердца происходит вследствие утолщения каждого мышечного волокна, что сопровождается изменением соотношения внутриклеточных структур. Объем клетки при этом увеличивается пропорционально кубу линейных размеров, а поверхность – пропорционально их квадрату, что приводит к уменьшению клеточной поверхности на единицу массы клетки. Учитывая, что в сарколемме локализованы ферменты транспорта катионов, субстратов метаболизма, рецепторные белки, указанное изменение обуславливает развитие ионного дисбаланса, нарушение метаболизма кардиомиоцитов и регуляции их функции. В силу перечисленных изменений возникают условия для ухудшения снабжения мышечного волокна, особенно его центральных отделов.
- *нарушение параметров систолической и диастолической функций миокарда.* Клеточная мембрана играет большую роль в проведении возбуждения и в сопряжении процессов возбуждения и сокращения, осуществляемом через тубулярную систему и саркоплазматический ретикулум. Поскольку рост этих образований при гипертрофии мышечного волокна также отстает, то снижается мощность систем ионного транспорта и создаются предпосылки для нарушения процессов сокращения и расслабления кардиомиоцитов: вследствие замедления выхода ионов кальция в миоплазму ухудшается сокращение, а в результате затруднения обратного транспорта ионов кальция в ретикулум – расслабление. Жесткость желудочка снижает его диастолическое наполнение. Иногда могут возникать локальные контрактуры отдельных кардиомиоцитов.
- *уменьшение соотношения объемов ядра и цитоплазмы.* При гипертрофии увеличение объема клетки происходит в большей степени, чем объема ядра. А так как роль ядра заключается в обеспече-

нии белкового синтеза, а следовательно, и процессов восстановления внутриклеточных структур, то относительное уменьшение ядра снижает генетический контроль, приводя к нарушению обновления специфических белков и ухудшению пластического обеспечения клетки. Это способствует кардиосклерозу и трансформации тоногенной дилатации в миогенную.

- *ухудшение энергетического обеспечения гипертрофированной клетки.* В процессе развития гипертрофии масса митохондрий вначале увеличивается быстрее, чем масса сократительных белков, создавая условия для достаточного энергетического обеспечения гиперфункции сердца. Однако в дальнейшем, по мере усугубления процесса, увеличение массы митохондрий начинает отставать от роста массы цитоплазмы. Митохондрии функционируют с предельной нагрузкой, в них развиваются деструктивные изменения, нарушаются процессы окислительного фосфорилирования.
- *увеличение капиллярной сети отстает от роста размеров и массы мышечных клеток.* Несоответствие роста коронарного микроциркуляторного русла увеличивающейся массе кардиомиоцитов, ускорение процессов атерогенеза в коронарных артериях, накопление коллагена и воды в стенках сосудов, изменения коронарного вазодилаторного резерва и ауторегуляции коронарной перфузии, нарушения ответа сосудов на вазоактивные вещества – далеко не полный перечень причин коронарной недостаточности при прогрессирующей гипертрофии миокарда. Крупные венечные артерии также не обладают необходимым приспособительным ростом. Поэтому во время нагрузки ухудшается кровоснабжение гипертрофированного миокарда. Гипоксия и внутриклеточный ацидоз, усугубляя дефицит энергии, нарушают процессы электрогенеза в кардиомиоцитах и их сократительную функцию. Это также способствует миокардиодистрофии и кардиосклерозу.
- *нарушение структуры вставочных дисков и z-полос* изменяет электрическую активность миокарда, ухудшая координацию сократительной функции миокарда в целом.
- *понижение сократительной функции сердца* в связи с увеличением соотношения между легкими (длительно живущими) и тяжелыми (короткоживущими) цепями головок миозина, являющихся носителями АТФ-азной активности.
- *нарушение пластических процессов в кардиомиоцитах* в результате относительного снижения числа митохондрий, уменьшения поверхности клеток миокарда, объема микроциркуляторного русла и развивающегося вследствие этого дефицита энергии, а также субстратов, необходимых для биосинтеза структур.

- нарушение регуляции гипертрофированного сердца в связи с отставанием роста иннервирующих аксонов симпатических нейронов от увеличения массы сократительного миокарда. Нарушаются трофические влияния, уменьшается содержание норадреналина в миокарде, что ведет к ухудшению его сократительных свойств, затруднению мобилизации его резервов.

Гипертрофированное сердце – вследствие увеличения массы его сократительного и энергообеспечивающего аппарата – способно длительное время выполнять значительно большую работу, чем сердце нормальное, сохраняя при этом нормальный метаболизм. Однако способность адекватно реагировать на изменения нагрузки, а также диапазон адаптационных возможностей у гипертрофированного сердца ограничены. Уменьшен функциональный резерв. Это делает гипертрофированное сердце в силу несбалансированности внутриклеточных и тканевых структур более ранимым при различных неблагоприятных обстоятельствах.

Длительная и интенсивная нагрузка на сердечное мышечное волокно ведет к его истощению и нарушению функции. При этом могут возникнуть нарушения сократительной функции мышечного волокна вследствие нарушения образования энергии митохондриями и нарушения использования энергии сократительным аппаратом. При разных формах недостаточности сердца один из этих патологических вариантов может преобладать, в частности при длительной гиперфункции сердца ведущим является нарушение использования энергии. При этом наряду с плохой сократимостью наблюдается затруднение расслабления мышечного волокна, возникновение мышечных локальных контрактур, а в дальнейшем – дистрофия и гибель кардиомиоцитов.

Повышенная нагрузка неравномерно распределяется между различными группами мышечных волокон: более интенсивно функционирующие волокна быстрее выходят из строя, гибнут и замещаются соединительной тканью (кардиосклероз), а оставшиеся принимают на себя все большую нагрузку. Кардиосклероз ведет к сдавлению кардиомиоцитов, изменению механических свойств сердца, еще большему ухудшению диффузии, углублению обменных нарушений. Считается, что при замене соединительной тканью 20-30% массы сердца его нормальная работа невозможна.

Дистрофические изменения сердечной мышцы сопровождаются расширением полостей сердца, снижением силы сердечных сокращений – возникает миогенная дилатация сердца, сопровождающаяся увеличением остающейся во время систолы в полостях сердца крови и переполнением вен. Повышенное давление крови в полостях правого предсердия и устьях полых вен прямым действием на синусно-предсердный узел и рефлекторно (рефлекс Бейнбриджа) вызывает тахикардию, которая усугубляет обменные нарушения в ми-

окарде. Поэтому расширение полостей сердца и тахикардия служат грозными симптомами начинающейся декомпенсации.

При оценке биологического значения гипертрофии миокарда очевидна внутренняя противоречивость данного явления. С одной стороны, это весьма совершенный приспособительный механизм, который обеспечивает длительное выполнение сердцем повышенной работы в нормальных и патологических условиях, а с другой – особенности структуры и функции гипертрофированного сердца служат предпосылкой для развития сердечной недостаточности.

2.4.1.2. Сердечная недостаточность при повреждении миокарда

Этиология. Поражение сердечной мышцы, приводящее к нарушению ее сократительной активности, может быть воспалительного или дистрофического характера, следствием генетических дефектов, инфекции, интоксикации, иммунопатологических процессов, болезней, вызывающих гипоксию миокарда или приводящих к нарушению белкового, жирового, минерального и витаминного обменов. Основные причины, приводящие к миокардиальной СН, делятся на *некоронарогенные* и *коронарогенные*.

Патогенез. Несмотря на различие причин и специфику начальных звеньев в патогенезе СН, ее конечные механизмы – на клеточном и молекулярном уровне – едины. Среди них в качестве главных выделяют:

- нарушение энергетического обеспечения клеток миокарда;
- повреждение мембранного аппарата и ферментных систем кардиомиоцитов;
- дисбаланс ионов и жидкости в клетках миокарда;
- расстройства нейрогуморальной регуляции функции сердца.

Нарушение энергетического обеспечения клеток миокарда. Дефицит энергообеспечения процессов, происходящих в кардиомиоцитах, развивается вследствие:

- повреждения механизмов ресинтеза АТФ;
- нарушения транспорта его энергии к эффекторным структурам кардиомиоцитов;
- снижения утилизации ими энергии макроэргических фосфатных соединений.

Снижение ресинтеза АТФ является следствием повреждения митохондрий. В норме основным источником энергии для миокарда являются высшие жирные кислоты (ВЖК). Так, при окислении 1 молекулы пальмитиновой кислоты, содержащей 16 атомов углерода, образуется 130 (!) молекул АТФ. При повреждении миокарда или чрезмерно длительном увеличении нагрузки на него окисление ВЖК в митохондриях нарушается и «выход» АТФ снижается. Основным источником АТФ при этом становится гликолитический путь расщепления глюкозы, который примерно в 18 раз менее эффективен, чем ее митохондриальное окисление, и не мо-

жет в достаточной мере компенсировать дефицит макроэргических фосфатов.

Нарушения транспорта энергии к эффекторным структурам кардиомиоцитов. На фоне высокого общего содержания АТФ в клетке может развиваться дефицит ее в энергорасходуемых эффекторных структурах, прежде всего в миофибриллах и саркоплазматической сети (СПС). Причина – расстройство системы транспорта энергии от мест ее продукции к эффекторным органеллам при помощи креатинфосфата (КФ) с участием ферментов: 1) АТФ-АДФ-транслоказы, (обеспечивающей транспорт энергии АТФ из матрикса митохондрий через внутреннюю мембрану) и 2) митохондриальной креатинфосфаткиназы (КФК), локализуемой на внешней стороне внутренней мембраны митохондрии (обеспечивающей транспорт макроэргической фосфатной связи на креатин с образованием креатинфосфата). Далее КФ поступает в цитозоль. Наличие КФК в миофибриллах и других эффекторных структурах обеспечивает эффективное использование ими КФ для поддержания необходимой концентрации АТФ.

При действии патогенных агентов, вызывающих СН, вначале и в большей степени в клетках миокарда понижается концентрация креатинфосфата, а затем и в меньшей мере – АТФ. Кроме того, развитие СН сопровождается массивной потерей КФК миокардиальными клетками, о чем свидетельствует увеличение активности сердечных изоэнзимов этого фермента в сыворотке крови. Так как основная доля АТФ (около 90% общего количества) потребляется в реакциях, обеспечивающих контрактильный процесс (около 70% используется при сокращении миокарда, 15% – для транспорта ионов кальция в СПС и обмена катионов в митохондриях, 5% – для активного переноса ионов натрия через сарколемму), повреждение механизма доставки АТФ к эффекторному аппарату клеток миокарда способствует быстрому и существенному снижению его сократимости.

Снижение утилизации энергии макроэргических фосфатных соединений. Основной причиной нарушений сократительной активности длительно функционирующего в неблагоприятных условиях сердца является нарушение утилизации энергии. Это может быть связано как с уменьшением количества сократительных белков (актина и миозина), так и с изменениями их физико-химических свойств. Снижение протеинсинтезирующей способности кардиомиоцитов может быть обусловлено их длительной гиперфункцией. Кроме того, при миокардиальной недостаточности имеются и качественные изменения сократительных белков миокарда, в частности, снижение АТФ-азной способности миозина из-за преимущественного синтеза миозина тяжелых цепей, K^+ - Na^+ -АТФазы сарколеммы, Mg^{2+} -АТФазы «кальциевой помпы» СПС. В результате энергия АТФ не используется эффекторным аппаратом клеток миокарда. Снижение АТФ-азной активности миозина приводит к нарушению его взаимодействия с актином и ухудшению сократитель-

ной активности кардиомиоцитов. Конечным итогом этих изменений является ухудшение систолической функции миокарда (систолическая дисфункция).

Таким образом, нарушение обеспечения кардиомиоцитов энергией на этапах ее продукции, транспорта и утилизации может быть как инициальным моментом снижения сократительной функции сердца, так и существенным фактором нарастания ее депрессии.

Повреждение мембранного аппарата и ферментных систем кардиомиоцитов. Основные механизмы повреждения мембран и ферментов клеток миокарда при СН:

1. Избыточная активность свободнорадикального перекисного окисления липидов (ПОЛ) и кардиотоксического действия продуктов этого процесса. Основные факторы стимуляции ПОЛ:
 - увеличение содержания в миокарде прооксидантных факторов (продуктов гидролиза АТФ, катехоламинов, восстановленных форм метаболитов и коферментов, металлов с переменной валентностью, в частности железа миоглобина);
 - снижение активности и содержания ферментативных и неферментативных антиоксидантов (каталазы, глутатионпероксидазы, супероксиддисмутаза, токоферолов, соединений селена, убихинонов, аскорбиновой кислоты);
 - избыток субстратов ПОЛ (высших жирных кислот, фосфолипидов, аминокислот, белков).
2. Чрезмерная активация цитолитических ферментов:
 - внутриклеточный ацидоз, способствующий освобождению и активации гидролаз лизосом;
 - избыток ионов кальция, активирующих свободные и мембраносвязанные липазы, фосфолипазы, протеазы;
 - избыток катехоламинов, высших жирных кислот, продуктов ПОЛ, активирующих фосфолипазы.
3. Детергентное действие на мембраны продуктов ПОЛ и гидролиза липидов с последующим нарушением их конформации, «вытеснением» из мембран интегральных и периферических белков («депротеинизация» мембран), липидов («делипидизация»), а также с образованием сквозных каналов-кластеров проницаемости.
4. Перерастяжение и микроразрывы сарколеммы и мембран органелл вследствие увеличения внутриклеточного осмотического и онкотического давления, обусловленного избытком гидрофильных катионов (натрия, кальция), органических соединений (лактата, пирувата, глюкозы, адениннуклеозидов и др.).

В совокупности повреждение мембран и ферментов представляет собой главное, а нередко – инициальное звено в патогенезе СН.

Дисбаланс ионов в кардиомиоцитах. Вследствие дефицита энергетического обеспечения изменяется проницаемость мембран для ионов, а также активность ферментов катионного транспорта. В итоге нарушаются баланс и концентрация калия, натрия, кальция, маг-

ния, в основном реализующих такие процессы, как возбуждение, электромеханическое сопряжение, сокращение и расслабление миокарда.

Снижение активности K^+ - Na^+ -АТФазы приводит к накоплению в кардиомиоцитах ионов натрия и потере ими калия. Увеличение внутриклеточной концентрации Na^+ способствует задержке в миоплазме ионов кальция вследствие нарушения натрий-кальциевого ионообменного механизма, который обеспечивает обмен двух ионов натрия, входящих в клетку, на один ион кальция, выходящий из нее. Этот процесс реализуется через общий для Na^+ и Ca^{2+} трансмембранный переносчик. Увеличение внутриклеточного натрия, конкурирующего с кальцием за общий переносчик, препятствуют выходу Ca^{2+} , способствуя его накоплению в клетке. Это нарушает адекватность диссоциации актина и миозина и диастолическое расслабление миокарда – развивается диастолическая дисфункция.

Кроме того, при СН увеличение содержания интрацеллюлярного кальция обусловлено:

- повышенной проницаемостью сарколеммы, которая в норме препятствует внутриклеточному току Ca^{2+} по градиенту концентрации (содержание Ca^{2+} в саркоплазме равно 10^{-7} моль во время диастолы и 10^{-5} моль – во время систолы, тогда как в плазме крови она на 3-5 порядков выше и составляет 10^{-3} - 10^{-2} моль);
- снижением активности кальциевого насоса саркоплазматической сети, аккумулирующей Ca^{2+} ;
- снижением мощности энергозависимых механизмов, ответственных за удаление Ca^{2+} из саркоплазмы.

Избыточное внутриклеточное накопление кальция имеет несколько важных последствий.

1. Нарушение расслабления миофибрилл, что проявляется повышением конечного диастолического давления или даже остановкой сердца в систоле (необратимая контрактура миокарда).
2. Увеличение захвата Ca^{2+} митохондриями, что ведет к разобщению окисления и фосфорилирования, падению содержания АТФ и усилению повреждений, обусловленных дефицитом энергии. Наиболее существенное из них – интенсификация гликолиза и ацидоз. Избыток протонов не только вытесняет Ca^{2+} из СПС и сарколеммы, но и может конкурировать с ним за пункты связывания с тропонином. Все это обуславливает значительное снижение сократительной функции сердца.
3. Активация Ca^{2+} -зависимых протеаз и липаз, которые усугубляют повреждение мембранного аппарата и ферментных систем кардиомиоцитов.

Избыток Ca^{2+} вызывает и регуляторные изменения, которые в определенной мере препятствуют дальнейшему поступлению ионов в клетки. Один из таких эффектов – снижение адренореактивных свойств сердца. Оно обусловлено тем, что ионы кальция ингибируют аденилатциклазу и активируют фосфодиэстеразу. Это

снижает стимулированное катехоламинами вхождение кальция в миокардиальные клетки. Вторым эффектом – кальциевая активация гликолиза, поставляющего АТФ для работы СПС, «откачивающего» кальций из миоплазмы. Оба этих эффекта лишь в некоторой мере противодействуют, но не предотвращают кальциевой альтерации миокарда при СН.

Накопление в клетках миокарда ионов натрия и кальция приводит к гипергидратации гиалоплазмы и органелл кардиомиоцитов. Это в свою очередь усугубляет повреждение мембран (в частности, в результате их перерастяжения), а также нарушение процессов энергетического обеспечения клеток (в связи с набуханием митохондрий, разрывом их мембран, пространственным разобщением их ферментов, дополнительным повреждением механизмов транспорта и утилизации энергии АТФ).

Расстройства нейрогуморальной регуляции функции сердца. При СН снижена концентрация нейромедиатора симпатической нервной системы норадреналина в миокарде. Это обусловлено двумя факторами:

- снижением синтеза норадреналина в нейронах симпатической нервной системы (в норме в них образуется около 80% медиатора, содержащегося в миокарде),
- нарушением захвата норадреналина нервными окончаниями из синаптической щели.

Одна из наиболее существенных причин подавления биосинтеза нейромедиатора заключается в снижении активности тирозингидроксилазы – фермента, лимитирующего этот процесс. Уменьшение обратного захвата нейромедиатора терминалиями аксонов симпатической нервной системы является в основном следствием дефицита АТФ (этот процесс энергозависим), биохимических изменений в сердце (ацидоз, увеличение содержания внеклеточного калия), а также результатом повреждения мембран нервных окончаний симпатических нейронов. Существенно, что СН сопровождается также уменьшением кардиальных эффектов, вызываемых норадреналином. Это свидетельствует о понижении адренореактивных свойств сердца.

Содержание в миокарде нейромедиатора парасимпатической нервной системы – ацетилхолина, а также холинореактивные свойства сердца на различных этапах развития СН либо существенно не отличаются от нормы, либо несколько повышены.

Одним из главных следствий снижения эффективности симпатергических влияний на миокард при СН – уменьшение степени управляемости и надежности регуляции сердца. Это проявляется прежде всего снижением темпа и величины мобилизации его сократительной функции при различных адаптивных реакциях организма, особенно в чрезвычайных условиях.

Некоронарогенные повреждения сердца, или синдром воспалительных, дистрофических и дегенеративных изменений миокарда, развивается вследствие разнообразных

разных поражений миокарда, исключая изменения, обусловленные артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, ревматизмом, врожденными пороками сердца и легочной гипертензией. К ним относят миокардиодистрофии, миокардиты и кардиомиопатии. Классификация основных форм некоронарогенных заболеваний миокарда представлена в табл. 7.

Миокардиодистрофия – первичное дистрофическое изменение сердечной мышцы.

Этиология. Острые и хронические экзогенные интоксикации, в том числе алкогольная, эндокринные и обменные нарушения (тиреотоксикоз, микседема, синдром Кушинга, сахарный диабет, ожирение, авитаминозы, голодание), анемии, патологический климакс, физические перенапряжения («солдатское сердце»), инфекции (в том числе тонзиллярная), физические агенты (радиация, невесомость, перегревание), системные заболевания (коллагенозы, нейромышечная дистрофия и др.). К миокардиодистрофиям относят также отложение в миокарде патологических продуктов обмена или нормальных метаболитов: амилоида, железа (при гемохроматозе), гликогена. Некоторые формы миокардиодистрофии нередко называют также вторичными кардиомиопатиями (алкогольная, климактерическая, амилоидная).

Патогенез. В широком, общем значении миокардиодистрофия (МКД) с метаболическими сдвигами возникает при гипертрофии, дилатации, гиперфункции, гипоксии и других нарушениях, т. е. практически при всех заболеваниях сердца (ИБС, гипертоническая болезнь, пороки сердца, миокардиты, кардиомиопатии). МКД носят при этом сопутствующий характер, по существу составляя основу сердечной недостаточности. МКД в узком понимании данного термина (по Г. Ф. Лангу) представляют собой результат воздействия на миокард конкретных патогенных факторов – расстройств эндокринной, электролитной, иммунологической регуляций, влияния инфекционных, экстракардиальных воздействий. В диагностике МКД несомненное значение имеют ЭКГ-тесты с хлоридом калия, β-адреноблокаторами, ортостатическая и гипервентиляционная пробы. Объективным методом, подтверждающим МКД, является прижизненная субэндокардиальная биопсия миокарда с морфологическим исследованием. Диагноз МКД по существу не может быть самостоятельным, он требует указания основного заболевания, приведшего к нему. Следовательно, МКД является сопутствующим, фоновым заболеванием, сопровождающим большинство болезней сердца. В условиях повседневной врачебной

Таблица 7

Классификация некоронарогенных заболеваний миокарда (Н. Р. Палеев, М. А. Гуревич, 2001)

Миокардиодистрофии	Миокардиты			Кардиомиопатии
	Инфекционно-аллергические и инфекционные	Аллергические (иммунологические)	Токсико-аллергические	
Анемические	Инфекционно-аллергические	Лекарственные	Тиреотоксические	Дилатационная (застойная)
Алиментарные		Сывороточные	Уремические	Гипертрофическая
Эндокринные, дисметаболические дисэлектролитные	Вирусные (вирусы Коксаки, грипп, ЕСНО, СПИД и др.)	Нутритивные	Алкогольные	1. Необструктивная 2. Обструктивная Рестриктивная
Токсические, в том числе алкогольные	Инфекционные (дифтерия, скарлатина, туберкулез и др.)	При системных заболеваниях соединительной ткани		
При вегетососудистой дистонии	При инфекционном эндокардите	При бронхиальной астме		
При системных нервно-мышечных заболеваниях	Спирохетозные (сифилис, лептоспироз, возвратный тиф)	При синдроме Лайелла		
При физических перенапряжениях	Риккетсиозные (сыпной тиф, лихорадка Q)	При синдроме Гудпасчера		
При закрытых травмах грудной клетки	Паразитарные (токсоплазмоз, болезнь Чагаса, трихинеллез)	Ожоговые Трансплантационные		
Радиационная				
Вибрационная	Грибковые (актиномикоз, кандидоз, аспергиллез и др.)			

практики приходится нередко встречаться с дисгормональной, алкогольной ДМ, а также с ДМ при физических перенапряжениях. При *дисгормональной ДМ*, обычно наблюдаемой в пред- и постменструальном периодах, пред- и менопаузе, отмечаются выраженная астенизация, богатая вегетативная симптоматика, кардиалгии, носящие длительный характер, не связанные с физическими и психоэмоциональными воздействиями. На ЭКГ изменения касаются сегмента ST и зубца Т. Инвертированные зубцы Т локализуются чаще в правой, но иногда и в левой группе грудных отведений. Отсутствует связь выявленных ЭКГ-изменений с кардиалгиями, нет четких зон иррадиации болевого синдрома в сердце – *гиперферментемия (КФК, ЛДГ и др.) не наблюдается*. При сохраненном менструальном цикле ЭКГ-изменения нарастают в предменструальный период. Нитроглицерин у подобного контингента больных практически не меняет морфологию зубцов и интервалов ЭКГ. Эхокардиограмма (ЭхоКГ) не обнаруживает признаков нарушения глобальной сократительной способности миокарда.

Алкогольная МКД может развиваться остро или постепенно. В ее патогенезе имеют значение:

- токсическое действие этанола на кардиомиоциты;
- клеточный дефицит ионов калия;
- катехоламиновая стимуляция.

Нарушения сердечного ритма – экстрасистолия различных градаций, пароксизмы фибрилляции предсердий или ее постоянная форма – часто связаны с алкогольным эксцессом («праздничное сердце»). Как правило, аритмии носят транзиторный характер и часто исчезают при отказе от алкоголя. Примечательно, что пробы с хлоридом калия и обзиданом также дают положительный, но менее выраженный результат. Нитроглицерин не оказывает воздействия на инвертированный зубец Т. Обращает на себя внимание довольно раннее, но обратимое нарушение сократительной функции миокарда при проведении ЭхоКГ.

МКД при длительном физическом перенапряжении нередко сочетается с часто повторяющимися ОРВИ. Проявляется упорными кардиалгиями, усиленными сердцебиениями. На ЭКГ – инверсия зубцов Т во многих отведениях. Проба с хлоридом калия (8,0) при фиксации ЭКГ через 30-60-90-120 мин обнаруживает появление (+) зубцов Т вместо негативных в тех же отведениях. Аналогичные трансформации зубцов Т из негативных в (+) регистрируются при велоэргометрии. К 5-й минуте ЭКГ обычно возвращается к исходной.

Примечательно, что проба с нитроглицерином дает обычно совершенно противоположную информацию – регистрируется нарастание инверсии зубцов Т.

Миокардиты. При миокардите возможно только носительство вирусов, а развитие клинических проявлений является следствием иммунологического процесса, практически не связанного с конкретным этиологическим фактором. Е. М. Тареев называл подобные ре-

акции неспецифическими. Аналогичны им термины «неревматический» и «вирусный» миокардит.

Классификации патогенетической и морфологической характеристики, распространенности и клинических вариантов приведены в табл. 8. Роль инфекции и воспаления при миокардите чаще выявляется в острой стадии процесса, впоследствии поражение миокарда, по-видимому, соответствует дистрофии с участием токсических, метаболических, дисциркуляторных и других нарушений. Эта стадия развития процесса может быть обозначена как вялотекущий хронический миокардит или миокардитический кардиосклероз.

Таблица 8

Классификация миокардита

<i>Патогенетическая характеристика</i>		
1. Инфекционно-токсическая		
2. Иммуноаллергическая		
3. Дистрофическая		
4. Миокардиосклеротическая		
<i>Морфологическая характеристика</i>		
1. Альтеративный (дистрофически-некротический)		
2. Экссудативно-пролиферативный (интерстициальный):		
– дистрофический;		
– воспалительно-инфильтративный;		
– васкулярный;		
– смешанный.		
<i>Распространенность</i>	Очаговые	Диффузные
<i>Клинические варианты</i>		
1. Псевдокоронарный		
2. Декомпенсационный		
3. Псевдоклапанный		
4. Аритмический		
5. Тромбоэмболический		
6. Смешанный		
7. Малосимптомный		

Рациональной схемой клинической диагностики миокардитов, хотя и довольно фрагментарной, являются критерии Нью-Йоркской ассоциации кардиологов, представленные в табл. 9. Предлагаются следующие требования к постановке диагноза: аргументация предшествующей инфекции, доказанной клиническими и лабораторными данными (выделение возбудителя, результаты реакции нейтрализации, реакции связывания комплемента, реакции непрямой гемагглютинации, ускорение СОЭ, появление С-реактивного белка), и признаков поражения миокарда.

Последние подразделяются на большие (изменения ЭКГ; повышение активности саркоплазматических энзимов в сыворотке крови – лактатдегидрогеназы, креатинкиназы; кардиомегалия; застойная недостаточность кровообращения; кардиогенный шок) и малые признаки миокардиального поражения (тахикардия, ослабление I тона, ритм галопа). Диагноз считается достоверным при сочетании предшествующей инфекции с одним большим и двумя малыми признаками. Однако сочетание перечисленных признаков скорее указывает

на поражение миокарда, а не на наличие активного миокардита (МК).

Таблица 9

**Схема диагностики миокардита по критериям
Нью-Йоркской ассоциации кардиологов**

Патофизиологические принципы постановки диагноза

1. Выявление предшествующей инфекции, доказанной клиническими и лабораторными данными: выделение возбудителя, результаты реакции нейтрализации, реакция связывания комплемента, реакция гемагглютинации, ускорение СОЭ, появление С-реактивного белка.
2. Признаки поражения миокарда.
Большие признаки: изменения ЭКГ, повышение активности саркоплазматических энзимов в сыворотке крови – лактатдегидрогеназы, креатининкиназы, кардиомегалия, застойная недостаточность кровообращения, кардиогенный шок.
Малые признаки: тахикардия, ослабление I тона, ритм галопа. Диагноз миокардита считается достоверным при сочетании предшествующей инфекции с одним большим и двумя малыми признаками.

Сходные клинико-лабораторные признаки могут отмечаться после перенесенной ОРВИ, обострения очаговой инфекции с чертами МКД, ИБС. При активном инфекционно-аллергическом миокардите (ИАМ) существенно возрастает концентрация в сыворотке крови IgA и IgG, повышается содержание в сыворотке ревматоидного фактора и ЦИК. Абсолютное и относительное количество Т-лимфоцитов, включая и активные, отчетливо снижено, число В-лимфоцитов не изменено; отмечается реакция торможения миграции лимфоцитов (РТМЛ). Снижение миграции лимфоцитов в РТМЛ коррелирует со снижением числа Т-лимфоцитов. РТМЛ – одна из достоверных реакций в диагностике ИАМ – 71,4% позитивных. При МК весьма чувствителен также тест дегрануляции базофилов (ТДБ) в периферической крови; в норме он составляет 10%. Постановка ТДБ позволяет уточнить активный миокардиальный процесс в 82,1% случаев. Эти данные коррелируют с результатами субэндокардиальной биопсии.

Показана принципиальная возможность использования методик определения содержания продуктов перекисного окисления липидов и антиоксидантных ферментов в качестве дополнительных тестов активности воспалительного процесса при миокардитах. Так, при миокардите увеличено содержание продуктов перекисного окисления липидов и снижен уровень антиоксидантных ферментов в периферической крови. Рецидивирующее течение миокардита сопровождается наибольшим увеличением интенсивности перекисидации липидов. При миокардитическом кардиосклерозе активация перекисного окисления липидов менее выражена. В части же случаев (18-22%) заболевание сопровождается кардиомегалией, сердечной недостаточностью (СН), тяжелыми аритмиями (диффузная форма МК).

В случаях очагового МК отмечается болевой синдром типа кардиалгии, изменения ЭКГ касаются лишь конечной части желудочкового комплекса – ST-T, причем наблюдаются их определенная стадийность, быстрая позитивная ЭКГ-динамика (до 2-3 мес). Могут быть отмечены острофазовые сдвиги ферментов крови – КФК, ЛДГ и их изоферментов, а также увеличение показателя дегрануляции базофилов – ТДБ, РТМЛ. В динамике наблюдается положительная эволюция ЭхоКГ-показателей, рентгенокардиометрических данных.

При диффузных МК отмечаются кардиомегалия, СН, расстройства ритма и проводимости. На ЭКГ могут наблюдаться прямые признаки крупноочагового кардиосклероза – патологические зубцы Q, QS, однако соответствующих динамических изменений ST-T не отмечается («формальные» признаки очаговости). ЭхоКГ и рентгенологические данные свидетельствуют о дилатации всех камер сердца, отмечаются серьезные нарушения внутрисердечной гемодинамики и признаки легочного застоя. В подобных диагностически сложных случаях приходится прибегать к субэндомиокардиальной биопсии, а иногда – к коронаро- и вентрикулографии. Острофазовые гуморальные сдвиги обычно менее выражены, чем при очаговом варианте МК.

Применение нестероидных противовоспалительных средств (НСПВС) и глюкокортикоидов при миокардите и миокардитическом кардиосклерозе оказывает положительный клинический эффект. НСПВС снижают содержание продуктов перекисного окисления липидов и повышают активность ферментов антиоксидантной защиты, глюкокортикоиды влияют преимущественно на активность каталазы.

Кардиомиопатии – первичные невоспалительные поражения миокарда невыясненной этиологии (идиопатические), не связанные с клапанными пороками или внутрисердечными шунтами, артериальной или легочной гипертензией, ишемической болезнью сердца или системными заболеваниями (коллагенозы, амилоидоз, гемохроматоз и др.).

Основные формы кардиомиопатии: гипертрофическая (констриктивная), застойная (дилатационная) и рестриктивная (эндомиокардиальный фиброз).

Гипертрофическая кардиомиопатия имеет наследственный характер. Генетическая основа ГКМП связывается с антигеном HLA, особенно DRW4. Кроме того, рассматриваются и другие факторы в происхождении данного заболевания – нарушения эмбриогенеза; внутриутробное вирусное поражение миокарда плода; дисбаланс катехоламинов; первичное повышение давления в правом желудочке с асимметричной гипертрофией верхней трети межжелудочковой перегородки.

Проявляется ГКМП в виде двух форм: *необструктивной – диффузной (идиопатическая гипертрофия миокарда) или обструктивной – локальной (идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз).*

Необструктивная форма характеризуется увеличением размеров сердца вследствие диффузной гипертрофии стенок левого желудочка, реже только верхушки сердца. При асимметричной гипертрофии межжелудочковой перегородки с сужением путей оттока левого желудочка (обструктивная форма) возникают затруднения оттока крови из левого желудочка (гипертрофический субаортальный стеноз: боли за грудиной, приступы головокружения со склонностью к обморочным состояниям, приступообразная ночная одышка, громкий систолический шум в третьем-четвертом межреберье у левого края грудины, не проводящийся на сонные артерии, с максимумом в середине систолы, иногда сочетающийся с систолическим шумом регургитации, обусловленным «сосочковой» митральной недостаточностью. Нередки аритмия и нарушения внутрисердечной проводимости (блокады). Прогрессирование гипертрофии может приводить к развитию сердечной недостаточности сначала левожелудочковой, затем тотальной (в этой стадии часто появляется протодиастолический ритм галопа). На ЭКГ – признаки гипертрофии левого желудочка и межжелудочковой перегородки: глубокие неуширенные зубцы Q во II, III, aVF, V₄₋₆ отведениях в сочетании с высоким зубцом R. Эхокардиография – наиболее надежный метод выявления гипертрофии стенок желудочков и межжелудочковой перегородки. Помогает диагностике зондирование полостей сердца и радионуклидная вентрикулография.

Застойная (дилатационная) кардиомиопатия (ДКМП) проявляется резким расширением всех камер сердца в сочетании с незначительной их гипертрофией и неуклонно прогрессирующим снижением сократительной функции.

Для ДКМП характерны два варианта заболевания: одного, связанного с перенесенным миокардитом хронического течения; другого, истинно идиопатического, этиология которого неизвестна. Первый вариант ДКМП рассматривается с позиций вирусно-иммунологической концепции. Обращают на себя внимание следующие возможные ситуации: после поражения сердца вирус исчезает, запустив аутоиммунный процесс, приводящий к заболеванию. У больных с уже имеющимся аутоиммунным дефицитом проявляется действие вируса, преимущественно Коксаки В3. Кроме того, в происхождении ДКМП активно рассматриваются дефицит карнитина, селена, HLA DR4 и HLA B27, патология мелких артерий сердца, генетические факторы. Имеются экспериментальные и клинические данные о взаимосвязи вирусного миокардита и ДКМП.

При ДКМП нередко наблюдается гигантская кардиомегалия, СН III-IV класса, тяжелые расстройства ритма и проводимости, крупноочаговые повреждения миокарда, вплоть до формирования диффузных мышечных аневризм. Прогноз в случае развития прогрессирующей сердечной недостаточности неблагоприятный.

При выраженных формах наблюдаются случаи внезапной смерти.

Рестриктивная кардиомиопатия характеризуется утолщением эндокарда, развитием под ним грануляционной ткани с большим количеством эозинофилов, дегенеративными процессами в миокарде, нарушением дилатации (диастолы), что ухудшает его кровонаполнение и биоэнергетику. В патогенезе ведущая роль принадлежит дефициту Т-супрессоров. Значительная эозинофилия сопровождается дегрануляцией клеток, освобождением и выделением катионных белков, которые и повреждают кардиомиоциты.

Коронарогенные повреждения сердца (ишемическая болезнь сердца, коронарная недостаточность) – типовая форма патологии сердца, в основе которой – превышение потребности миокарда в кислороде и субстратах метаболизма над их реальным притоком по коронарным артериям, а также нарушение оттока от миокарда «промежуточных» метаболитов, ионов, биологически активных веществ.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) выделена как самостоятельное заболевание Всемирной организацией здравоохранения в 1965 году в связи с большой социальной значимостью и широким распространением во всем мире, особенно в экономически развитых странах. На долю ее приходится 2/3 случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний.

Несмотря на то, что морфологическим субстратом ИБС является коронарный атеросклероз, полного параллелизма между его выраженностью и тяжестью клинических проявлений ИБС нет. Нередко единственная атеросклеротическая бляшка может быть причиной фатального инфаркта миокарда. В то же время у больных с распространенными атеросклеротическими изменениями коронарных артерий могут отсутствовать клинические проявления ИБС.

Условно все разновидности КН можно разделить на две группы: обратимые (транзиторные) и необратимые (рис. 5).

Обратимые нарушения коронарного кровотока клинически проявляются различными вариантами стенокардии стабильного или нестабильного клинического течения. Повторные (даже кратковременные – до 3-8 мин) эпизоды КН приводят к некрозу небольших участков миокарда с последующим развитием мелкоочагового кардиосклероза.

Необратимое прекращение или значительное уменьшение притока крови по коронарной артерии в каком-либо регионе сердца в течение длительного времени завершается, как правило, его гибелью – инфарктом. Если это не приводит к смерти пациента, то погибший участок миокарда замещается соединительной тканью. Развивается крупноочаговый кардиосклероз.

Этиология. Непосредственные причины ишемической болезни сердца – длительный спазм, тромбоз или тромбоэмболия венечных артерий сердца и функцио-

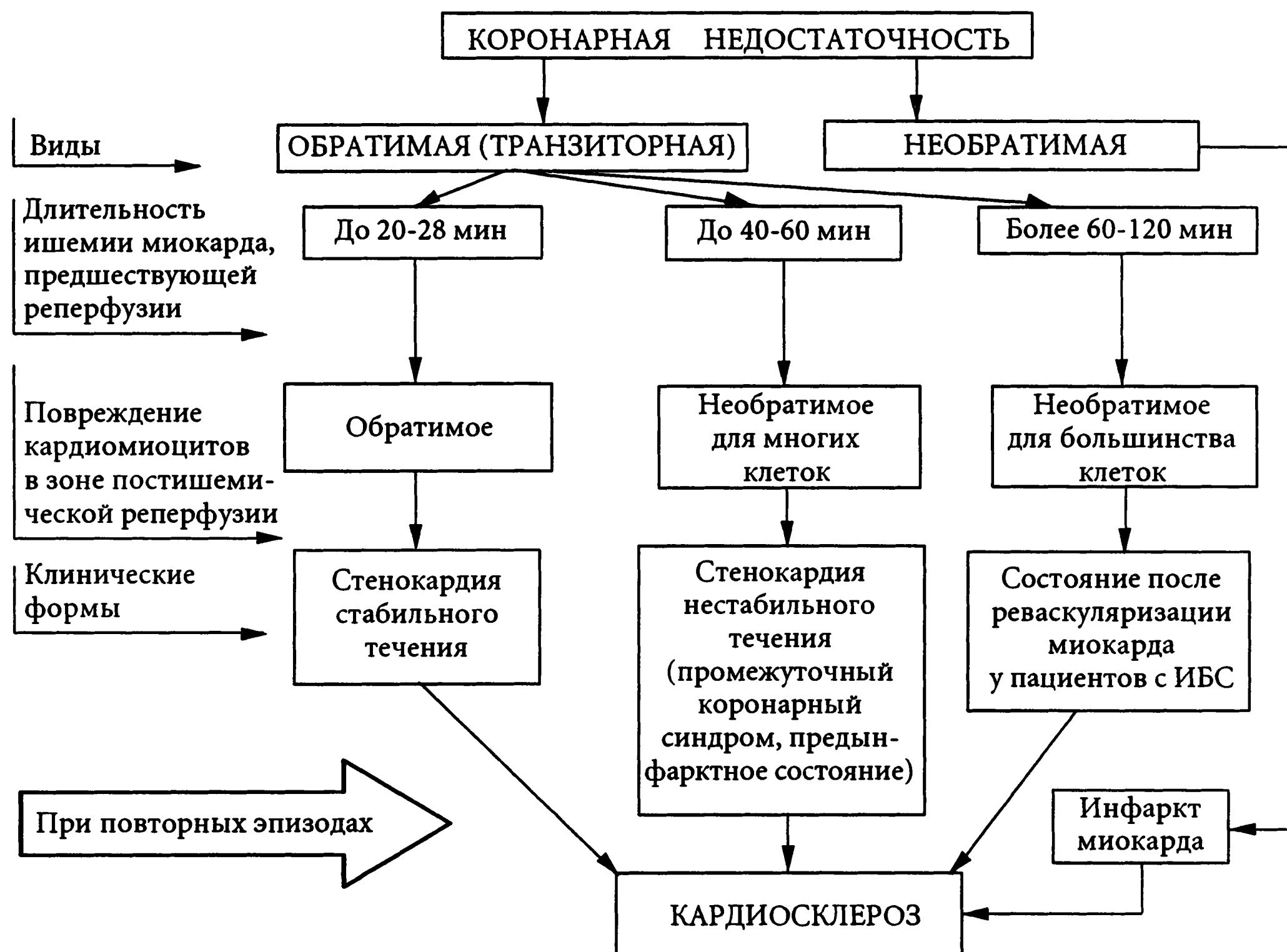


Рис. 5. Виды коронарной недостаточности

нальное перенапряжение миокарда. Однако это – лишь местные факторы ишемии и некроза сердечной мышцы и его последствий. Ими, естественно, не исчерпывается этиология ишемической болезни сердца, патогенетически связанной с атеросклерозом и гипертонической болезнью. Среди этиологических факторов атеросклероза и гипертонической болезни инициальная роль принадлежит психоэмоциональному перенапряжению, ведущему к ангионевротическим нарушениям. Поэтому атеросклероз, гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца «идут рядом». Лишь в редких случаях при ишемической болезни сердца отсутствует атеросклероз венечных артерий. Ишемическая болезнь, атеросклероз и гипертоническая болезнь имеют много общих патогенных факторов. Среди них основные:

- гиперлипидемия;
- избыточная масса тела (ожирение);
- малоподвижный образ жизни;
- курение;
- нарушение толерантности к углеводам, в частности сахарный диабет;
- мочекислый диатез;
- генетическая предрасположенность;
- принадлежность к мужскому полу.

Патогенные факторы ишемической болезни расцениваются эпидемиологами как факторы риска, т. е. показатели вероятности развития инфаркта миокарда – главного проявления ишемической болезни сердца – в определенный промежуток времени (обычно 10 лет)

у определенной группы населения (обычно 1000 мужчин). Так, «предсказательная» ценность гиперлипидемии составляет 21%, а суммы таких факторов, как гиперлипидемия, артериальная гипертензия, курение и избыточная масса тела, – 44%, т. е. почти у половины обследованных лиц с 4 факторами риска в течение 10 лет развивается ишемическая болезнь сердца.

Гиперлипидемия как патогенетический фактор ишемической болезни сердца имеет значение не только для развития коронарного атеросклероза – морфологической основы болезни, но и для образования тромбов, так как тромбозу венечных артерий, как правило, предшествует волна липидоза, связанная с атеросклеротическим кризом. Понятным становится значение при ишемической болезни сердца и сахарного диабета, сопровождающегося гиперлипидемией.

Артериальная гипертензия в патогенезе инфаркта миокарда играет важную и неоднозначную роль. Она утяжеляет течение атеросклероза, в том числе и венечных артерий, ведет к функциональному отягощению миокарда, способствует развитию плазморагических, геморрагических и тромбоэмболических изменений.

Избыточная масса тела и малоподвижный образ жизни создают общие и местные предпосылки обменного, а курение – вазомоторного характера, способствующие развитию ишемии миокарда и ее последствий.

Этиологические факторы КН можно разделить на две группы:

- вызывающие уменьшение или полное закрытие просвета венечных артерий – коронарогенные факторы. Они обуславливают развитие *абсолютной КН* – снижения доставки крови к миокарду;
- вызывающие повышенный «запрос» и расход миокардом кислорода и субстратов метаболизма, по сравнению с уровнем их притока. Эти факторы называют «некоронарогенными», а КН, обусловленную ими, – *относительной*. Она может развиваться как при измененных, так и неизмененных артериях сердца и при нормальном или даже повышенном (в сравнении с покоем) уровне притока крови к миокарду.

Причины абсолютной коронарной недостаточности.

1. **Атеросклеротическое поражение стенок коронарных артерий.** Первые признаки атеросклероза сосудов сердца обнаруживаются уже в молодом возрасте: у детей 11-15 лет выявляются мелкие атерогенные пятна в стенке нисходящей ветви левой коронарной артерии, а в 4% – небольшие атеросклеротические бляшки. У случайно погибших в возрасте 36-40 лет людей атеросклеротические изменения артерий отмечены уже в 66%. У всех умерших от инфаркта миокарда на вскрытии обнаруживается атеросклеротическое поражение сосудов различных регионов тела, включая коронарные. У 92% пациентов со стенокардией на коронароангиограммах выявляются значительные локальные сужения просвета как минимум одной из главных венечных артерий сердца.

Атеросклеротические изменения артерий характеризуются скоплением, в основном в тканях их внутренней и средней оболочек, избытка липидов, липопротеидных комплексов, гликозаминогликанов, коллагена, эластических волокон, макрофагов, тучных и гладкомышечных клеток, тромбоцитов, клеточного детрита. На поздних стадиях атеросклеротических изменений в стенке артерий обнаруживаются гиперплазированные мышечные клетки, фиброзные бляшки, признаки их кальцификации, сращивание эндотелия с образованием пристеночных микротромбов, разрывы бляшек с кровоизлиянием в стенку сосудов. Это обуславливает частичное, а нередко – значительное сужение просвета ветви коронарной артерии с исходом в КН. Увеличение массы гипертрофированных мышечных клеток стенок артериол все в большей степени перекрывает их просвет.

2. **Агрегация форменных элементов крови (главным образом эритроцитов и тромбоцитов) и образование тромбов в венечных артериях сердца.** Этим процессам в значительной мере способствуют атеросклеротические изменения в стенках сосудов, а также – турбулентный характер кровотока в них, повышение содержания и активности факторов свертывающей системы крови, высвобождающихся из поврежденных клеток крови и сосудистой стенки. Они стимулируют агрегацию и адгезию тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов, высвобождение из них

биологически активных веществ, тромбообразование в просвете коронарных артерий.

3. **Спазм коронарных артерий.** Развитие КН в результате сосудистого спазма доказано ангиографическими исследованиями. Впервые мнение о вазоконстрикции как о причине КН было высказано В. Ослером в 1910 г. М. Принцметалл и соавт. (1959) описали случай стенокардии, развившейся в результате спазма ветви коронарной артерии проксимальнее атеросклеротической бляшки. Считают, что решающее значение в развитии коронароспазма имеют катехоламины. Значительное увеличение их содержания в крови или повышение адренореактивных свойств сосудов миокарда, как правило, сопровождается клиническими, биохимическими и ЭКГ изменениями, свойственными стенокардии. В пользу реальности симпатергического («катехоламинового») механизма спазма артериол при КН свидетельствуют:

- развитие эпизодов КН при стрессовых ситуациях;
- частые приступы стенокардии при опухоли мозгового слоя надпочечников – феохромоцитоме;
- развитие КН при внутриартериальном введении адреналина;
- повышение содержания катехоламинов в крови до и на высоте эпизода КН.
- существенное значение в развитии коронароспазма некоторых простагландинов и промежуточных продуктов их синтеза (главным образом тромбоксана A_2).

Однако в реальной жизни КН является следствием не только «чистого» сосудистого спазма. В последние годы сформировалось представление о том, что длительное и значительное сужение просвета коронарной артерии с развитием КН является результатом действия комплекса взаимозависимых факторов: сокращения мышц коронарных артерий под влиянием катехоламинов, тромбоксана A_2 , простагландинов и других вазоконстрикторов, уменьшения внутреннего диаметра коронарных артерий в результате утолщения ее стенки (за счет атеросклеротических изменений, гипертрофии мышечного слоя, фиброзных изменений, отека и др.), сужения или закрытия просвета сосуда агрегатами форменных элементов крови или тромбом. Эти представления сформулированы в качестве гипотезы о «динамическом» стенозе коронарных артерий.

4. **Снижение перфузионного давления в коронарных артериях** (при значительной бради- или тахикардии, трепетании (мерцании) предсердий или желудочков, недостаточности аортальных клапанов, острой гипотензии, сдавлении венечных сосудов опухолью, рубцом, инородным телом и т. п.).

Причины относительной коронарной недостаточности. Значительное увеличение потребления миокардом кислорода и субстратов обмена веществ может обусловить КН даже при неизмененных венечных ар-

териях, а также при нормальном или повышенном (сравнительно с покоем) притоке крови по ним. Чаще всего это вызывают следующие факторы:

1. *Повышение в крови и миокарде уровня катехоламинов* (при стрессе, гормонально-активной феохромоцитоме и т. п.). Избыток катехоламинов (особенно адреналина) в миокарде обладает кардиотоксическим эффектом, так как:

- чрезмерно повышает расход O_2 и субстратов метаболизма в связи с положительным хроно- и инотропным эффектами и значительным возрастанием функции сердца;
- снижает КПД энергопродуцирующих процессов, неэффективно расходуя кислород и субстраты окисления. Последнее обусловлено повреждением мембранного аппарата кардиомиоцитов (прежде всего сарколеммы, митохондрий); инактивацией их ферментных систем (тканевого дыхания, гликолиза, пентозофосфатного цикла). Мембраны и ферменты повреждаются свободными радикалами, продуктами нарушенного метаболизма и свободнорадикального перекисного окисления липидов (СПОЛ), образование которых стимулируют катехоламины, а также активированными гидролазами лизосом; разобщением процесса окислительного фосфорилирования избытком высших жирных кислот и ионов кальция, накапливающихся в кардиомиоцитах, в том числе в их митохондриях под влиянием катехоламинов;
- уменьшает (в сравнении с потребным) объем коронарного кровотока. Это обусловлено укорочением (в условиях «катехоламиновой» тахикардии) диастолического периода, в течение которого приток крови к миокарду максимален; повышением напряжения миокарда и сдавлением в связи с этим коронарных сосудов; усилением агрегации клеток крови.

Таким образом, развитие КН при чрезмерной активации симпатoadреналовой системы является результатом как увеличения расхода O_2 и метаболитов миокардом, так и ограничения их притока к нему.

2. *Значительное возрастание работы сердца.* Это может быть следствием чрезмерной физической нагрузки, длительной тахикардии, острой артериальной гипертензии, выраженной гемоконцентрации или гиперволемии. Как правило, чрезмерное увеличение работы сердца, а также причины, вызвавшие ее, обуславливают и активацию симпатoadреналовой системы.

Механизмы повреждения миокарда при коронарной недостаточности. Значительное увеличение расхода кислорода и субстратов обмена веществ миокардом, а также нарушение оттока продуктов нарушенного обмена веществ, ионов, биологически активных соединений в условиях КН включают общие – типовые – механизмы повреждения миокарда (рис. 6):

- расстройство процессов энергетического обеспечения кардиомиоцитов;
- повреждение их мембранного аппарата;
- альтерацию ферментных систем клеток;
- дисбаланс ионов и жидкости;
- расстройство механизмов регуляции сердца.

Расстройство процессов энергетического обеспечения кардиомиоцитов. Дефицит энергии – инициальный и главный фактор повреждения клеток миокарда при КН – проявляется на основных этапах энергетического обеспечения:

- ресинтеза АТФ;
- транспорта его энергии от мест продукции (в гиа-лоплазме и митохондриях) к эффекторным структурам клеток: миофибриллам, саркоплазматической сети, Т-системам, ионным «насосам»;
- утилизации энергии АТФ.

Ишемия быстро истощает резерв кислорода, связанного с миоглобином. Интенсивность и сопряженность окислительного фосфорилирования в митохондриях значительно снижаются. В кардиомиоцитах падают концентрации АТФ и креатинфосфата (КФ). Так, уже через 30 с после коронарной окклюзии КФ составляет лишь 44% исходного уровня, в то время как АТФ – 82%. Нарушены как продукция энергии, так и транспорт ее к местам утилизации. Одна из причин – потеря клетками миокарда изoenзимов креатинфосфокиназы (КФК).

Нарушение аэробного синтеза АТФ обуславливает активацию гликолиза и накопление в миокарде лактата. Значительно увеличиваются экстракция глюкозы из крови и коэффициент ее утилизации. Одновременно уменьшаются запасы гликогена в самих кардиомиоцитах. Снижение «захвата» свободных жирных кислот указывает на возросшую роль гликолиза в энергообеспечении ишемизированного миокарда.

Активация гликолитического пути метаболизма углеводов сопровождается быстрым развитием внутри- и внеклеточного ацидоза. Это существенно изменяет проницаемость мембран для метаболитов и ионов, подавляет активность ферментов процесса энергообеспечения (в том числе энзимов гликолитической продукции АТФ), синтеза клеточных структур, транспорта субстратов обмена веществ и катионов.

Повреждение мембранного аппарата и ферментных систем кардиомиоцитов. Основные свойства миокарда (автоматизм, возбудимость, проводимость, сократимость), а также их регуляция в значительной мере зависят от состояния мембран и ферментов клеток миокарда. В условиях КН их повреждение обусловлено избыточной интенсификацией СПОЛ; чрезмерной активацией лизосомальных, свободных и мембранно-связанных гидролаз (протеаз, липаз, фосфолипаз); внедрение продуктов жирных кислот, гидроперекисей липидов, других амфифильных соединений в мембраны кардиомиоцитов; торможение субстрат- и энергозависи-

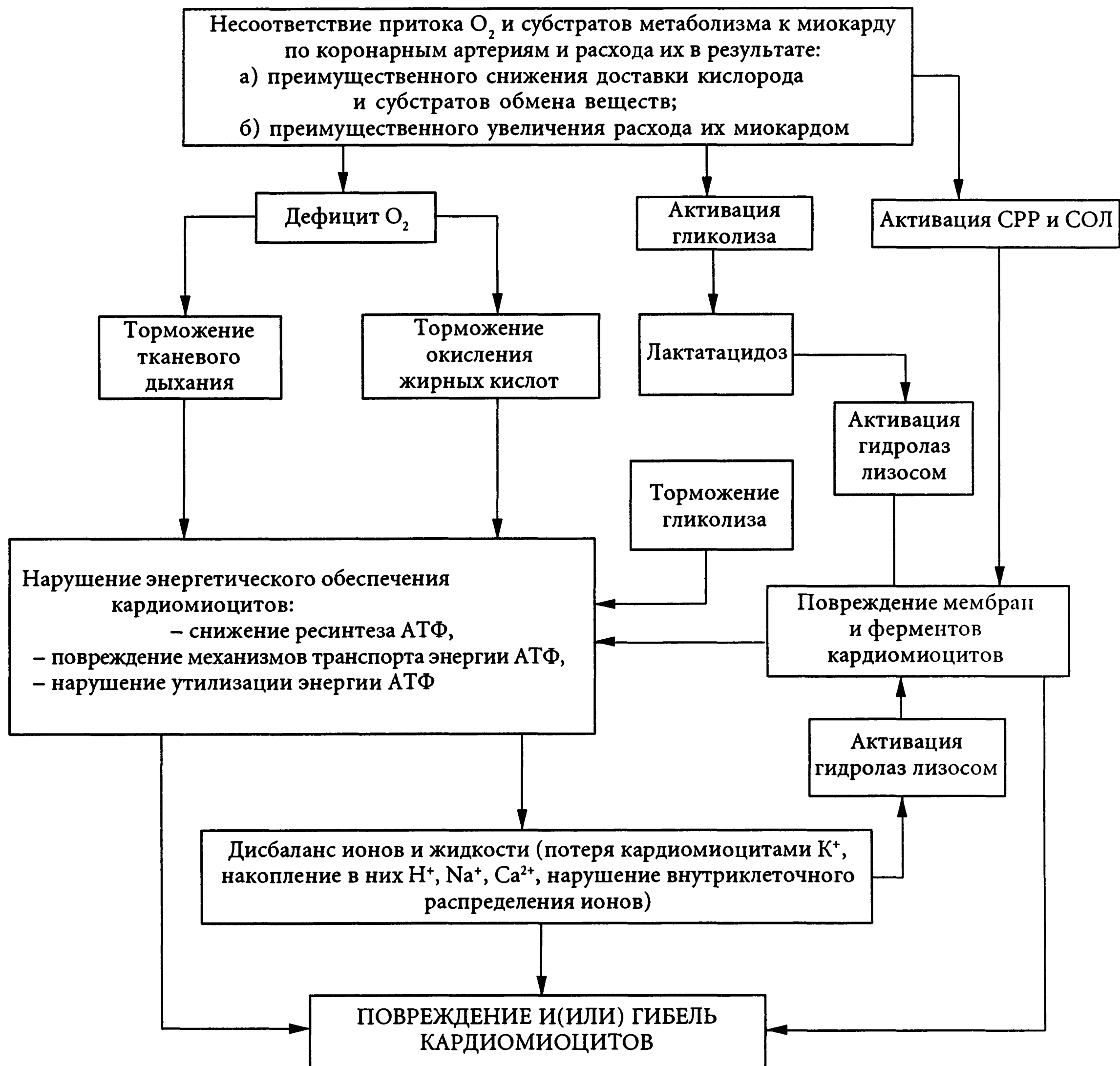


Рис. 6. Механизмы повреждения миокарда при коронарной недостаточности

мых процессов ресинтеза поврежденных липидных и белковых компонентов мембран; нарушение конформации молекул белков (структурных, ферментов) и липопротеидов; растяжение и микроразрывы мембран в результате набухания клеток миокарда и их органелл. Эти механизмы прямо или опосредованно повреждают, изменяют конформацию и кинетические свойства ферментов, многие из которых связаны с мембранами кардиомиоцитов.

Дисбаланс ионов и жидкости. Нарушения общего содержания ионов и жидкости в ткани миокарда, их внутри- и внеклеточного соотношения, а также интрацеллюлярного распределения развиваются «вслед» или одновременно с расстройствами реакций энергообеспечения кардиоцитов, а также повреждением их мембран и ферментов. Дисбаланс ионов в свою очередь лежит в основе нарушения таких фундаментальных процессов, протекающих в клетках миокарда, как возбуждение, электромеханическое сопряжение, сокращение и расслабле-

ние, ритмогенез, расстройство которых характерно для КН. В основе указанных изменений лежит выход ионов калия из ишемизированных кардиомиоцитов, накопление в них натрия, кальция, а также жидкости.

Ведущие причины K^+ - Na^+ дисбаланса – дефицит АТФ, повышение проницаемости сарколеммы и торможение активности K^+ - Na^+ -зависимой АТФазы, что создает возможность пассивного выхода K^+ из клетки и входа в нее Na^+ по градиенту концентрации. КН сопровождается также высвобождением больших количеств K^+ и Ca^{2+} из митохондрий. Непосредственные факторы, обуславливающие этот процесс, – снижение мембранного потенциала деэнергизированных митохондрий и увеличение проницаемости их мембраны под влиянием ацидоза, продуктов СПОЛ и фосфолипидов, активируемых Ca^{2+} . Значительное количество K^+ высвобождается и при гликолитическом распаде молекул гликогена, синтез которого идет с захватом ионов калия. Потеря K^+ клетками миокарда при КН сопровождается повы-

шением содержания его в крови. Гиперкалиемия является характерным признаком КН, особенно завершающейся развитием инфаркта миокарда. Нарушение энергообеспечения кардиомиоцитов, повреждение их мембран и ферментов, дисбаланс ионов и жидкости в совокупности обуславливают расстройство механизмов регуляции объема клеток миокарда при КН. Последнее является результатом повышения проницаемости клеточных мембран для ионов и органических гидрофильных молекул (белка, углеводов); гиперосмии кардиомиоцитов в результате накопления в них ионов натрия, кальция и мелкодисперсных соединений (альбуминов, пирувата, лактата); гипергидратации и набухания клеток; снижение механической прочности биологических мембран.

Расстройства регуляции функции сердца при КН. Изменение функции сердца в целом, а также характер и степень повреждения отдельных его клеток при КН – результат не только прямой альтерации миокарда, но и расстройства механизмов регуляции сердечной деятельности на уровнях:

- взаимодействия биологически активных веществ (гормонов, нейромедиаторов) с рецепторами. Изменение чувствительности, числа и конформации молекул рецепторов, их липидного окружения в биологических мембранах модифицирует характер клеточного ответа на регулирующий стимул;
- клеточных «посредников» (мессенджеров) регуляторных влияний, в частности циклических нуклеотидов (цАМФ, цГМФ), образующихся в ответ на действие «первых посредников» – нейромедиаторов и гормонов;
- метаболических клеточных реакций, регулируемых циклическими нуклеотидами и другими внутриклеточными «медиаторами».
- механизмов регуляции, в том числе – симпатической и парасимпатической. На начальном этапе ишемии миокарда значительно возрастает активность симпатoadреналовой системы: увеличивается содержание в миокарде норадреналина и особенно адреналина, что приводит к тахикардии, росту сердечного выброса, как правило, снижающемуся сразу после начала эпизода КН. Параллельно усиливаются и парасимпатические влияния (доказательство – увеличение содержания в миокарде ацетилхолина), но степень их усиления меньшая, чем симпатических. Однако эффекты симпатических воздействий на сердце преобладают. При более поздних сроках КН регистрируется уменьшение содержания в миокарде норадреналина и сохранение повышенного уровня ацетилхолина. Одновременно развивается брадикардия, снижаются величины сердечного выброса, скорости сокращения и расслабления миокарда. При длительном течении КН развивается феномен гормонейромедиаторной диссоциации катехоламинов. Значительное увеличение в ишемизированном миокарде кон-

центрации адреналина при существенном снижении в нем содержания норадреналина играет патогенную роль, обусловленную кардиотоксическим действием избытка адреналина.

Основные виды коронарной недостаточности (клинические формы ишемической болезни сердца):

- стенокардия (грудная жаба);
- острая коронарная недостаточность (острая очаговая дистрофия миокарда);
- инфаркт миокарда;
- кардиосклероз;
- нарушения сердечного ритма;
- безболевая форма ИБС;
- внезапная коронарная смерть.

Механизмы болевого синдрома. Стенокардию, острую коронарную недостаточность и инфаркт миокарда относят к болевым формам ИБС. Интенсивность болей, их иррадиация и локализация широко варьируют у различных пациентов и далеко не всегда отражают выраженность и распространенность ишемии миокарда. Тем не менее, для больных стенокардией характерны кратковременные (не более нескольких минут) болевые ощущения, при острой коронарной недостаточности длительность болевых ощущений, как правило, не превышает 30 мин, у больных инфарктом миокарда интенсивные болевые ощущения иногда сохраняются в течение нескольких часов и купируются лишь при повторном введении анальгетиков и наркотиков. Однако у каждого пятого больного даже инфаркт миокарда может протекать без болей. До настоящего времени не выяснено, почему у различных больных с одинаковым по распространенности очагом некроза столь широко варьирует выраженность болевого синдрома. Установлено, что боль при ИБС связана с раздражением афферентных окончаний симпатической нервной системы веществами, образующимися в ишемизированном миокарде. Очевидно, что выраженность болевого синдрома при ИБС определяется как особенностями метаболизма ишемизированного миокарда, так и способностью нервной системы воспринимать эти изменения как болевые. Миокард имеет обильную афферентную иннервацию. Большое количество окончаний немиелизированных нервов расположено в миокарде между миофибриллами и вокруг мелких коронарных сосудов. Афферентные нервы направляют импульсы к симпатическим ганглиям на уровне C_{VII} - T_{IV} , далее в соответствующие спинальные ганглии, затем в гипоталамус и, наконец, в центральную нервную систему.

Наличие и выраженность болевого синдрома при ИБС определяются порогом восприятия болевых ощущений и выраженностью возникающих при ишемии миокарда биохимических изменений. Об этом свидетельствует более часто регистрируемое безболевое течение ИБС у пожилых лиц и больных сахарным диабетом, когда нередко изменения периферических нервов, в том числе и дисфункция автономной нервной систе-

мы. В возникновении болей большую роль играют продукты метаболизма в зоне ишемии: ацидоз, снижение парциального напряжения кислорода, увеличение концентрации внеклеточного калия из-за потери его кардиомиоцитами. Кроме того, в зоне ишемии увеличивается концентрация биологически активных веществ: аденозина, серотонина, гистамина, брадикинина.

Изменение концентрации этих соединений, равно как и уменьшение рН, воспринимаются хеморецепторами миокарда и трансформируются в болевые ощущения. Основным аргументом, доказывающим роль биохимических изменений ишемизированного миокарда в патогенезе болей, явились результаты суточного мониторингирования ЭКГ-сигнала у больных стенокардией: даже у одного и того же больного со стенокардией эпизоды ишемических изменений ЭКГ (депрессия сегмента ST более, чем на 1 мм), развивающиеся на протяжении короткого интервала времени, могут сопровождаться болевыми ощущениями и протекать без них. Применительно к одному больному эпизоды болевой ишемии характеризуются большей выраженностью и продолжительностью депрессии сегмента ST по сравнению с эпизодами безболевой ишемии.

Локализация и иррадиация болей обусловлены передачей импульсов, поступающих от афферентных рецепторов на эфферентные нервы, отходящие от тех же самых сегментов спинного мозга и иннервирующие соответствующие дерматомы.

Стенокардия – это болевой синдром при кратковременной ишемии миокарда, который может возникать у больных с атеросклерозом коронарных артерий как при физической нагрузке, так и в покое. Наиболее характерными клиническими проявлениями стенокардии являются внезапно появляющиеся ощущения дискомфорта и болей за грудиной, обычно иррадиирующих вверх (шея, челюсть), в левую руку. Реже отмечается правосторонняя иррадиация. Интенсивность болевых ощущений быстро (в течение 1-2 мин) уменьшается после приема нитроглицерина, а при стенокардии напряжения – при уменьшении или прекращении физической нагрузки. Продолжительность болевого синдрома колеблется в пределах 5-10 мин (от 1 до 30 мин). Эквивалентами стенокардии могут быть внезапно наступающее ощущение общей слабости, головокружение, одышка.

Различают стенокардию покоя и напряжения. Обе формы имеют особенности патогенеза. У большинства больных со стенокардией напряжения болевые ощущения возникают при достаточно постоянном уровне физической нагрузки (мощности нагрузки), поэтому боли, равно как и ишемические изменения на ЭКГ (чаще депрессия сегмента ST), легко воспроизводятся при повторных физических нагрузках (ходьба, бег, различные пробы на толерантность к физическим нагрузкам). Таким образом, в основе стенокардии напряжения лежит постоянное сужение коронарной артерии (артерий). Несмотря на наличие сужения, коронарные артерии обес-

печивают адекватную перфузию миокарда в покое и проявления ишемии возникают лишь при физической нагрузке. Это связано с возрастанием работы сердца при физической нагрузке и неспособностью атеросклеротически измененного участка коронарной артерии к адекватной вазодилатации. Подобную *постоянную обструкцию принято называть фиксированной*.

Стенокардия покоя возникает лишь в период эмоционального напряжения (так называемая эмоциогенная стенокардия). Механизмы возникающей ишемии миокарда существенно не отличаются от таковых при физической нагрузке. В их основе – увеличение работы сердца из-за повышения артериального давления, увеличения частоты сокращений сердца и неблагоприятного влияния катехоламинов на метаболизм миокарда. При этом из-за фиксированной коронарной обструкции перфузия участка миокарда, кровоснабжаемого измененной артерией, существенно не возрастает.

Однако у большинства больных со стенокардией покоя болевые ощущения возникают вне связи с эмоциональным напряжением и чаще в ночное время. Развитию ишемических изменений предшествует резкое снижение артериального давления, уменьшение числа сокращений сердца: возникает гипоперфузия участка миокарда, кровоснабжаемого измененной коронарной артерией. Фиксированная коронарная обструкция определяет появление болей во время сна. В этих случаях развитию эпизодов ишемии предшествует увеличение частоты сокращений сердца, повышение АД, а при регистрации движения глазных яблок отмечается увеличение их двигательной активности. В этой ситуации ишемия миокарда обусловлена увеличением работы сердца.

Довольно часто при стенокардии покоя появлению ишемических изменений на ЭКГ не предшествуют существенные изменения числа сокращений сердца и артериального давления, то есть болевые ощущения возникают при отсутствии изменений работы сердца. И хотя ангиографические исследования выявляют у абсолютного большинства этих больных коронарный атеросклероз, связать возникновение болей с фиксированной коронарной обструкцией нельзя. В основе ишемии у пациентов этой группы лежит временное ухудшение коронарного кровотока при постоянной работе сердца – так называемая *динамическая обструкция*. Наиболее частой причиной динамической коронарной обструкции является спазм коронарной артерии в области атеросклеротической бляшки. Степень сужения может быть самой различной – от полного прекращения кровотока до минимальных изменений просвета коронарной артерии.

В редких случаях спазм не ограничивается участком сосуда с атеросклеротической бляшкой, а вовлекает крупную ветвь коронарной артерии. Возникающую в этих условиях стенокардию принято называть вазоспастической. Нередко ее называют стенокарди-

ей Принцметала: по имени автора, впервые ее описавшего. Стенокардия Принцметала имеет клинические и электрокардиографические особенности. Она возникает в одни и те же утренние часы, обычно незадолго до пробуждения больного, проявляется сильнейшими болевыми ощущениями и нередко сопровождается нарушениями ритма. На ЭКГ в момент болей выявляют типичные инфарктоподобные изменения, исчезающие уже через несколько минут после прекращения болей.

До настоящего времени не выяснены механизмы, определяющие развитие вазоспазма. Обсуждается роль изменений нейрогенной регуляции, функционального изменения тромбоцитов в местах атеросклеротического сужения (временная агрегация с освобождением тромбоксана), изменений функционального состояния эндотелия (дисбаланс между концентрацией эндотелина и релаксирующего фактора), изменений локальной концентрации соединений, влияющих на тонус коронарной артерии (ангиотензин-II, брадикинин, серотонин и др.)

Таким образом, основные причины стенокардии – *фиксированный и динамический варианты коронарной обструкции*. Классическим примером вазоспастической ишемии является стенокардия Принцметала, фиксированной коронарной обструкции – стенокардия напряжения с неизменяющимся порогом толерантности к физической нагрузке. В то же время даже у одного и того же больного с классической стенокардией напряжения возможны периоды течения заболевания, когда толерантность к физической нагрузке (результаты пробы с физической нагрузкой) существенно колеблется в течение одних суток. По-видимому, у этих пациентов вазоспастический компонент участвует в патогенезе ишемии, возникающей при физической нагрузке.

Наконец, существует еще одна форма стенокардии, патогенез которой до настоящего времени не выяснен, – так называемый синдром-Х. Его особенностью является возникновение типичных ангинозных приступов у больных с интактными, по данным коронарографии, коронарными артериями. Предполагается, что возникновение стенокардии у этих больных обусловлено временными нарушениями кровообращения на уровне микроциркуляторного русла.

Для стенокардии достаточно характерно волнообразное течение. Даже у одного и того же больного периоды относительно спокойного течения могут сменяться дестабилизацией процесса с увеличением числа и интенсивности приступов. В соответствии с этим принято различать стабильную и нестабильную стенокардию. К нестабильной стенокардии относят впервые возникающую стенокардию (в течение первых 4 нед. с момента появления приступов), прогрессирующую стенокардию на фоне предварительно стабильного течения и стенокардию, возникающую после инфаркта миокарда. Дестабилизация течения стенокардии обычно бывает связана с обострением течения атеросклероза (бы-

строе формирование новых бляшек, изменения состояния существующих бляшек – их рост, надрывы покрышки, кровоизлияния в бляшку). В этот период в местах атеросклеротических бляшек образуются свежие тромбы, которые достаточно быстро лизируются. Выделение нестабильной стенокардии оправдано в клиническом плане, поскольку эти больные являются угрожаемыми в плане возможного развития у них инфаркта миокарда и внезапной смерти.

Острая коронарная недостаточность (острая очаговая дистрофия миокарда, промежуточный коронарный синдром) – *болевой синдром, обусловленный ишемией миокарда, продолжающийся около 30 мин и сопровождающийся изменениями ЭКГ (депрессия или подъем сегмента ST), которые исчезают через сутки после болевого приступа. Вследствие острых дистрофических изменений кардиомиоцитов в зоне ишемии возможно повышение в крови активности ферментов и миоглобина.*

По патогенезу и клиническим проявлениям она занимает промежуточное положение между стенокардией и инфарктом миокарда. В ее развитии могут иметь значение как вазоспазм, так и временное прекращение кровотока из-за микроэмболий циркулирующими в крови тромбоцитарными агрегатами. У части больных при ангиоскопии выявляются свежие тромбы, которые быстро спонтанно лизируются. Очень редко острая коронарная недостаточность может быть связана с резким увеличением потребности миокарда в кислороде при повышении работы сердца (гипертонический криз, пароксизмы тахисистолических нарушений ритма, физическое напряжение) у больных с коронарным атеросклерозом.

Инфаркт миокарда (ИМ) – это острая форма ишемической болезни сердца, возникающая вследствие острой абсолютной недостаточности притока крови по одной из ветвей коронарных артерий или в результате поступления ее в количестве, недостаточном для покрытия энергетических потребностей сердечной мышцы, что приводит к ее некрозу.

Этиология. На фоне действия факторов риска, вызывающих ИБС, провоцируют абсолютную или относительную коронарную недостаточность следующие причины:

- тромбоз коронарной артерии (90-95% случаев), который чаще развивается в области измененной атеросклеротической бляшки (разрыв интимы, кровоизлияния). Этому способствуют все факторы, повышающие склонность к тромбообразованию:
- изменения функционального состояния эндотелия или деэндотелизация участка коронарной артерии;
- вазоспазм;
- повышение способности тромбоцитов к тромбообразованию и освобождению

биологически активных веществ, усиливающих коагуляцию и провоцирующих вазоспазм;

- повышение вязкости крови.
- длительный вазоспазм;
- стеноз коронарной артерии;
- эмболия коронарной артерии;
- значительное физическое и эмоциональное напряжение, приводящее к остро возникшему повышению потребности миокарда в кислороде при отсутствии адекватной вазодилатации вследствие коронарного атеросклероза.

Патогенез. Острая ишемия и некроз миокарда включают следующие механизмы.

1. Перераздражение интероцепторов миокарда, эндокарда и висцерального листка перикарда с иррадиацией раздражения в соответствующие сегменты спинного мозга, а также в подкорковые структуры и в кору головного мозга. Это формирует *болевой синдром и стрессовую реакцию*. В итоге активируется система гипоталамус – гипофиз – надпочечники с гиперсекрецией катехоламинов, кортикостероидов и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Формируется порочный причинно-следственный круг, усугубляющий гипоксию миокарда и расширение зоны инфаркта, так как высокие концентрации катехоламинов:

- резко активируют процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях и сократимость миокарда, увеличивают частоту сокращений сердца, *повышая потребность миокарда в кислороде*;
- усиливают липолиз, что повышает уровень свободных жирных кислот в крови. Их окисление в митохондриях также сопряжено с возрастанием потребности миокарда в кислороде;
- обуславливают повышение общего периферического сопротивления сосудов и гипердинамические изменения кровообращения;
- стимулируют реакции освобождения в тромбоцитах и повышают тонус коронарных артерий.

Гипоксия, нарушая аэробный синтез АТФ в кардиомиоцитах, стимулирует гликолиз и быстрое развитие метаболического ацидоза. С этим связаны наблюдаемые в острейшем периоде инфаркта миокарда артериальная гипертензия, тахикардия. Однако чрезвычайно интенсивная боль может обусловить развитие артериальной гипотензии и быть причиной кардиогенного шока.

2. Острое уменьшение сердечного выброса вследствие прекращения сократительной деятельности некротизированного участка миокарда является одной из причин сердечной недостаточности. Фракция изгнания уменьшается уже у пациентов с некрозом, вовлекающим около 10% миокарда левого желудочка, а при повреждении 25% массы миокарда возникают клинические проявления сердечной недостаточности. Снижение фракции изгнания приводит к уве-

личению конечнодиастолического объема левого желудочка. Фактически сердце больного инфарктом миокарда работает в условиях остро возникшей перегрузки объемом, и компенсация нарушенной насосной функции осуществляется интактными отделами миокарда (аварийная стадия гиперфункции по Ф. З. Меерсону). В этих условиях развивается как систолическая, так и диастолическая дисфункция миокарда.

Следовательно, систолическая дисфункция миокарда обусловлена нарушениями сократительной активности некротизированной зоны миокарда, перегрузкой интактных отделов миокарда и изменениями формы (геометрии) полости левого желудочка, что приводит к асинхронизму сокращений различных участков миокарда и уменьшению их эффективности из-за неспособности полости желудочка принимать сферическую форму во время систолы. Перерастяжение саркомеров, согласно закону Франка-Старлинга, должно приводить к усилению их сократительной активности. Однако даже в интактных отделах миокарда при остром инфаркте действие закона Франка-Старлинга нарушено. Это связано с тем, что саркомеры в перинфарктной зоне, испытывающие максимальное напряжение, оказываются чрезмерно перерастянутыми. Результатом является снижение их способности к сокращению. Кроме того, инфаркт миокарда нередко развивается у больных с распространенным коронарным атеросклерозом с уже предшествовавшими изменениями миокарда.

Эти же причины лежат в основе диастолической дисфункции миокарда, что проявляется не только отсутствием активной релаксации инфарктированной зоны, но и недостаточным диастолическим расслаблением интактных отделов миокарда. Это связано с нарушением энергозависимого обратного поступления кальция из цитоплазмы в эндоплазматический ретикулум вследствие дефицита АТФ.

Ослабление контрактильной активности сердечной мышцы и снижение минутного объема крови приводит к уменьшению коронарного кровотока, что способствует расширению зоны инфаркта и развитию таких тяжелых осложнений, как сердечная астма и кардиогенный шок.

3. В развитии *резорбционно-некротического синдрома* ведущая роль принадлежит:

- повреждению мембранных структур кардиомиоцитов (цитолиз);
- асептическому воспалению в перинфарктной зоне;
- аутоиммунизации.

3.1. Вследствие повреждения мембран (*цитолиз*) из некротизированных участков миокарда высвобождаются ферменты и специфические белки и поступают в циркулирующую кровь. Их определение как маркеров повреждения миокар-

да положено в основу современной диагностической тест-программы (табл. 10).

Абсолютно специфичные для миокардиальной ткани сократительные белки – тропонины (Тн) – признаны основными маркерами в современном диагностическом меню ОИМ. Наиболее информативно одновременное определение МГ, КК-МВ и любого из тропонинов (I и Т). Активность МГ в первые часы заболевания резко возрастает при умеренной активности КК-МВ и тропонинов. После этого активность МГ начинает снижаться, а уровень активности КК-МВ и тропонинов – возрастать. Наблюдаются так называемые «ножницы» – перекрест снижения концентрации МГ и возрастания концентрации КК-МВ и тропонинов Т и I. Регистрация такой динамики является наиболее специфичным тестом в диагностике ОИМ.

Тесты, которые включены в современное диагностическое меню, предусматривают определение КК-МВ и ММ, но не как активности, а как массы – с помощью иммуноферментных методов, а также ЛДГ₁ (иммуно-химический метод), тяжелые и легкие цепи миозина, изоформы КК-МВ и ММ, карбоангидразу III, гликоген-фосфоорилазу и ее изоферменты ВВ (табл.10).

3.2. В патогенезе асептического воспаления, развивающегося в перинфарктной зоне, инициальная роль принадлежит эйкозаноидам, образующимся из арахидоновой кислоты под действием липоксигеназы и циклоксигеназы. Нарушения микроциркуляции, провоцируемые простагландинами E₂, F_{2α} и тромбоксаном A, усугубляют ишемию, а стимуляция лейкотриенами процессов эмиграции лейкоцитов и их фагоцитарной активности – освобождение протеаз из лизосом, а также агрессивных форм кислорода. Таким образом, за счет воспалительной

альтерации в перинфарктной зоне очаг некроза миокарда увеличивается. Активированные в очаге воспаления макрофаги секретируют интерлейкин-1 (ИЛ-1). Его действие многогранно. Он стимулирует Т- и В-лимфоциты, в костном мозге – гранулоцитопоз, что сопровождается нейтрофилией с ядерным сдвигом влево. Активируя нейроны гипоталамуса в центре терморегуляции, ИЛ-1 вызывает лихорадку. В печени он стимулирует биосинтез белков острой фазы. В результате создается флогогенная ситуация: лейкоцитоз (нейтрофилия со сдвигом влево), лихорадка, гипергаммаглобулинемия, увеличение СОЭ.

3.3. Появление в кровотоке внутриклеточных миокардиальных белков может сопровождаться аутоиммунизацией с выработкой противосердечных антител и сенсibilизированных к сердечным антигенам лимфоцитов, эозинофилией и гипергаммаглобулинемией. Естественно, что такая иммунная реакция может усугублять поражение миокарда, способствуя развитию вторичных некрозов. Кроме того, с появлением аутоантител связывают развитие постинфарктного синдрома (синдром Дресслера), который характеризуется воспалением серозной оболочки сердца, легких, суставов, не поддающимся лечению антибиотиками, но купирующимся кортизоном.

4. Перераспределение электролитов в перинфарктной зоне. Нарушение баланса внутри- и внеклеточного калия и натрия ведет к возникновению *электрической нестабильности миокарда* в перинфарктной зоне, создавая предпосылки к развитию нарушений ритма сердца: желудочковой экстрасистолы,

Таблица 10

Биохимические маркеры повреждения миокарда

I. Основные маркеры	
Традиционные тест-программы	Современные тест-программы
ЛДГ (лактатдегидрогеназа)	Тропонин I
АсАТ (аспарагиновая аминотрансфераза)	Тропонин Т
КК (креатинкиназа)	Изофермент КК-МВ (масса)
Соотношение ЛДГ ₁ /ЛДГ ₂ ;	Миоглобин (МГ)
Гидроксibuтиратдегидрогеназа	Изофермент ЛДГ ₁
Изофермент КК-МВ (активность)	КК (креатинкиназа)
Миоглобин (МГ)	Соотношение КК-МВ/МГ
II. Дополнительные маркеры	
Изоформы изофермента КК-МВ	
Миозин (легкие цепи)	
Миозин (тяжелые цепи)	
Гликогенфосфоорилаза (ГФ); изофермент ГФ-ВВ	
Карбоангидраза III	
III. Разрабатываемые маркеры	
Белок, связывающий жирные кислоты	
альфа-актин	

пароксизмальной тахикардии, фибрилляции желудочков. При ишемии в кардиомиоцитах нередко возникает способность к автоматизму, что ведет к появлению эктопического очага возбуждения, приводящего к экстрасистолии. Ишемия или некроз синусового узла служат предпосылкой к возникновению аритмий (мерцание или трепетание предсердий) или остановки сердца.

5. Распространение некроза или перинфарктной зоны на проводящую систему сердца формирует переходящие или стабильные *нарушения проводимости* – блокады, что в сочетании с появлением эктопических очагов создает условия для рециркуляции волны возбуждения и возникновения пароксизмальной тахикардии, фибрилляции желудочков – наиболее частой причины смерти в ранние сроки ИМ.

Осложнения инфаркта миокарда

1. *Острая левожелудочковая недостаточность* (сердечная астма, кардиогенный отек легких).

Аритмии (экстрасистолия, пароксизмальная тахикардия) дают дополнительную нагрузку на поврежденный миокард и могут приводить к расширению зоны инфаркта. Ишемия или некроз синусового узла служат предпосылкой к возникновению мерцания или трепетания предсердий, а также остановки сердца.

2. *Кардиогенный шок* – одно из наиболее грозных осложнений в острейшем и остром периоде ИМ; чаще всего развивается в первые минуты или часы заболевания. Возникновению шока обычно предшествует выраженная боль, хотя он может развиваться и при безболевого ИМ. Основное звено в патогенезе – поражение насосной функции сердца и уменьшение в связи с этим сердечного выброса до критических величин. Существенную роль в снижении сердечного выброса играют извращение распределения мышечного напряжения в зоне инфаркта и перифокальной зоне (во время систолы происходит выбухание пораженного участка миокарда, приводящее к уменьшению сердечного выброса), а также нередко возникающие при инфаркте миокарда аритмии. Компенсация нарушенного сердечного выброса и, следовательно, сниженного системного кровотока первично происходит за счет вазоконстрикции. Кардиогенный шок характеризуется также патологическим депонированием крови в венах и внутренних органах. Он возникает у 10-30% больных острым инфарктом миокарда и в 50-80% случаев заканчивается смертью.

Различают следующие формы кардиогенного шока (по Е. И. Чазову):

- истинно кардиогенный шок. Развивается в первые же часы после инфаркта миокарда и обусловлен острым снижением его сократимости;
- аритмический кардиогенный шок. Возникает при тахисистолической и брадисистолической арит-

мии и наиболее часто – при полной атриовентрикулярной блокаде;

- рефлекторный шок – реакция на интенсивный болевой синдром;
- ареактивный кардиогенный шок. Развивается при разрыве миокарда. Основой механизм – тампонада сердца и сдавление полых вен кровью, излившейся в полость перикарда.

Наиболее характерно падение АД, особенно систолического, а также уменьшение пульсового давления. У больных с исходной артериальной гипертензией симптомы шока могут развиваться уже при снижении систолического давления до 120-100 мм рт. ст. Если исходное давление нормально, шок обычно наступает при систолическом давлении ниже 80 мм рт. ст. Важный и прогностически тяжелый признак истинного кардиогенного шока – анурия. Периферическая венозная система в спавшемся состоянии, снижается пульсовое давление. Развивается метаболический ацидоз.

3. *Тромбоэмболические осложнения*. Источником тромбоэмболий чаще всего служит внутрисердечный тромб. Образованию тромбов в полостях сердца способствует высвобождение тромбопластических веществ из разрушенного эндотелия. Само разрушение эндотелия ведет к адгезии тромбоцитов и образованию тромба. Возможно формирование тромба в полостях предсердий при осложнении ИМ мерцательной аритмией. Часто тромботические массы образуются в аневризматическом мешке, где тромбообразованию способствует замедление и турбулентность тока крови. Рыхлые тромботические массы могут частично разрушаться и с током крови попадать в артерии большого круга кровообращения, вызывая их закупорку. В области расположения пристеночного внутрисердечного тромба может развиваться асептическое воспаление (тромбоэндокардит), которое в редких случаях осложняется развитием инфекции. Клинически тромбоэндокардит проявляется длительным субфебрилитетом, реже высокой лихорадкой, общей слабостью, потливостью, утомляемостью, в ряде случаев тромбоэмболией артерий большого круга кровообращения, умеренным нейтрофильным лейкоцитозом с небольшим палочкоядерным сдвигом, эозинофилией, ускорением СОЭ.

4. *Разрыв стенки желудочка сердца* может возникнуть при обширном трансмуральном ИМ. Обычно он происходит в период между вторым и десятым днями болезни. Как правило, ему предшествует значительное усиление загрудинной боли. Сам разрыв сопровождается сильнейшей болью, и через несколько секунд больной теряет сознание. Если больной не погибает в момент разрыва сердца, развивается тяжелый кардиогенный шок, связанный с тампонадой сердца. На ЭКГ в момент разрыва сердца регистрируется синусовый или идиовентрикулярный ритм,

иногда асистолия, крайне редко – фибрилляция желудочков. Длительность жизни с момента разрыва сердца исчисляется минутами, в немногих случаях – часами.

5. *Разрыв межжелудочковой перегородки*, как и разрыв стенки желудочка, обычно сопровождается резкой болью в области сердца, обмороком или рефлекторным кардиогенным шоком. Быстро нарастают явления застойной правожелудочковой недостаточности. Нередко возникают нарушения ритма сердца и особенно проводимости (полная поперечная блокада).
6. *Аневризма сердца* развивается при обширных, обычно трансмуральных ИМ. В остром периоде выпячивание стенки сердца в области очага некроза отмечается практически у всех больных крупноочаговым ИМ. В дальнейшем это выпячивание в большинстве случаев исчезает в связи со стягивающим действием соединительнотканного рубца. Истинная аневризма чаще формируется у лиц с исходно повышенным АД, а также, вероятно, при грубом нарушении постельного режима в первые дни заболевания. Аневризма сердца у многих больных проявляется симптомами застойной левожелудочковой недостаточности. Аневризма межжелудочковой перегородки с выпячиванием ее в полость правого желудочка ведет к развитию застойной правожелудочковой недостаточности. В аневризматическом мешке нередко образуются тромбы и развивается тромбоэндокардит.
7. *Постинфарктный синдром*. Сравнительно поздно возникают аутоиммунные осложнения, связанные с сенсибилизацией организма продуктами распада миокарда, – синдром Дресслера. К его типичным проявлениям относят перикардит, плеврит или полисерозит, которые возникают через 2-8 нед. после развития инфаркта миокарда и сопровождаются лихорадкой и эозинофилией. Менее типичные проявления – пневмония, изолированный аллергический перитонит, лопаточно-плечевой синдром, или синдром плеча (артрит плечевого сустава с болью и ограничением движения), а также синдром передней грудной стенки (боль в мышцах грудной клетки). Этиология: некроз и гипоксическое повреждение (в перинфарктной зоне) миокарда способствуют образованию измененных белков, сенсибилизирующих организм. Существует мнение, что развитие постинфарктного синдрома не зависит от величины и тяжести течения инфаркта миокарда, однако, как правило, он наблюдается при обширных поражениях сердца.

Патогенез связывают с процессами аутоиммунизации. Предположение о такой связи основывается прежде всего на том, что клинические проявления характерны для заболеваний, имеющих иммунную природу. Подтверждается оно и положительным эффектом

глюкокортикостероидной терапии. Основой патогенеза постинфарктного синдрома является, вероятно, механизм гиперчувствительности замедленного типа к антигену, которым становится поврежденная ткань сердца.

8. *Правожелудочковая недостаточность*, которая в остром периоде инфаркта миокарда наблюдается редко, может быть связана с несколькими причинами:
 - инфаркт правого желудочка или распространение инфаркта левого желудочка на правый;
 - разрыв межжелудочковой перегородки;
 - аневризма межжелудочковой перегородки с выпячиванием ее в полость правого желудочка;
 - сопутствующая эмболия легочного ствола и его ветвей.

Итогом всех этих нарушений является почти обязательное развитие при инфаркте миокарда нарушений ритма и сердечной недостаточности. Аритмии являются одной из наиболее частых причин коронарной смерти.

Кардиосклероз – это развитие соединительной ткани в миокарде. При ИБС различают очаговый (чаще постинфарктный) и диффузный кардиосклероз. Решающее значение в патогенезе имеет недостаточное кровоснабжение миокарда. Остро возникающая ишемия (инфаркт миокарда, острая коронарная недостаточность) приводит к некроботическим изменениям миокарда с последующим формированием соединительной ткани. Но кардиосклероз развивается и у пациентов с коронарным атеросклерозом, не переносивших инфаркт миокарда. В этих случаях он обусловлен хронической недостаточностью коронарного кровообращения, которая может носить как диффузный (при поражении всех коронарных артерий), так и локальный характер (недостаточность кровообращения в бассейне одной из ветвей коронарной артерии). Развитие соединительной ткани в миокарде в этих условиях обусловлено как гибелью части кардиомиоцитов при хронической ишемии, так и непосредственно стимулирующим ее влиянием на активность соединительной ткани (пролиферация фибробластов, усиление их способности к синтезу коллагена и других внеклеточных компонентов соединительной ткани). Как правило, кардиосклероз сочетается с гипертрофией сохраненных миокардиоцитов.

Клинически кардиосклероз проявляется сердечной недостаточностью, нарушениями ритма и проводимости. Характерным для кардиосклероза при ИБС является нарушение как систолической, так и диастолической функции миокарда. Механизмы дисфункции существенно не отличаются от таковых при инфаркте миокарда, хотя все эти изменения более растянуты во времени.

Нарушение систолической функции связано с уменьшением количества кардиомиоцитов и изменением их контрактильности в условиях хронической ишемии. Возникновению систолической дисфункции способствуют и локальные нарушения сократительной активности ми-

окарда, такие как гипокинезия (уменьшение степени укорочения определенной зоны миокарда в систолу), акинезия (полная утрата сократительной активности) и дискинезия (парадоксальное «выбухание» в систолу участка миокарда). Участки а- и дискинезии морфологически представляют собой поля соединительной ткани (рубцы). Однако наличие зон гипокинезии далеко не всегда свидетельствует об очаговом фиброзе. Часто они выявляются в участках миокарда, кровоснабжаемых суженной артерией. Восстановление адекватной перфузии (аорто-коронарное шунтирование, устранение стеноза при баллонировании) приводят к нормализации сократительной активности ранее гипокинетической зоны миокарда).

Ухудшение диастолической функции желудочка при кардиосклерозе обусловлено уменьшением его расслабления из-за развития фиброзной ткани. Кроме того, любая ишемия миокарда, в том числе и длительно существующая, сопровождается нарушениями кальциевого баланса кардиомиоцитов – отсутствием адекватного уменьшения концентрации кальция в их цитоплазме в диастолу. Цитоплазматическая гиперкальциемия препятствует свойственной интактным кардиомиоцитам диссоциации актомиозинового комплекса.

Нарушения возбудимости и проводимости миокарда при кардиосклерозе могут быть обусловлены как наличием участков соединительной ткани, изменяющих скорость проведения импульсов, так и появлением участков эктопической активности в миокарде из-за локальных нарушений метаболизма.

Внезапная сердечная смерть (ВСС) развивается неожиданно, внезапно, в течение одного часа с момента появления признаков заболевания сердца у здоровых лиц, либо у пациентов с патологией сердца, не имевших ранее опасных для жизни симптомов. Согласно эпидемиологическим критериям, ВСС рассматривается как смерть, наступившая в течение более длительного промежутка времени с момента появления первых симптомов – в пределах 6 или даже 24 часов. При этом подчеркивается, что смерть наступает быстро и неожиданно на фоне стабильного состояния здоровья.

ВСС может наступать при любом заболевании сердца. Но чаще всего она наблюдается у пациентов с ИБС. В этом случае ВСС можно рассматривать как внезапную коронарную смерть (ВКС). Факторами, которые увеличивают риск ВКС, являются:

- перенесенный инфаркт миокарда;
- признаки ишемии миокарда при физической нагрузке;
- проявления сердечной недостаточности;
- нарушения ритма сердца высоких градаций;
- наличие ЭКГ-признаков гипертрофии левого желудочка.

У больных с ВКС при патологоанатомическом исследовании часто выявляются признаки атеросклеротического поражения коронарных артерий, нередко

следы перенесенных ранее инфарктов миокарда, разрывы атеросклеротических бляшек с пристеночными тромбами. Частота острых некрозов миокарда колеблется от 22 до 68%.

Среди причин ВСС, помимо ИБС, важное значение имеют миокардиты, кардиомиопатии (особенно гипертрофические), аномалии коронарных артерий, патология клапанного аппарата сердца, дегенеративно-дистрофические и фиброзные изменения миокарда, наличие дополнительных путей проведения и синдром удлиненного Q-T.

У большинства лиц ВСС возникает в покое, во время сна или при минимальной физической активности, и только у 1/3 пациентов – во время физической работы.

По данным холтеровского ЭКГ-мониторирования, непосредственными причинами ВКС являются:

- фибрилляция желудочков;
- асистолия;
- электромеханическая диссоциация.

Наиболее частой причиной ВКС является фибрилляция желудочков. Она встречается в 80-85% случаев, у 15-20% лиц наблюдается брадиаритмия или асистолия. Развитию фибрилляции желудочков в большинстве случаев предшествует ишемия миокарда с выраженной активацией симпатической нервной системы и возрастанием в крови и миокарде концентрации катехоламинов.

При длительной ишемии может развиваться электромеханическая диссоциация, характеризующаяся неэффективным сердечным выбросом на фоне сохранения адекватных комплексов ЭКГ. Главное звено в ее патогенезе – нарушение систолической и диастолической функции левого желудочка вследствие ацидоза, уменьшения в миокарде АТФ и креатинфосфата, а также нарушения внутриклеточного обмена Ca^{2+} .

Резко выраженная гипоксия и значительные электролитные нарушения при большой площади инфаркта миокарда могут приводить к развитию ВКС вследствие первичной асистолии.

Механизмы нарушений функции сердца при коронарной недостаточности

Снижение ударного и сердечного выброса коррелирует со степенью и продолжительностью ишемии миокарда, размером и топографией его поврежденной зоны. Уменьшение ударного выброса связано с «выключением» ишемизированного региона миокарда из сократительного процесса. Компенсаторно развивается тахикардия. Она обусловлена главным образом активацией симпатoadреналовой системы, а также повышением давления крови в полых венах и предсердиях.

Повышение конечного диастолического давления в полостях сердца обусловлено в основном двумя факторами: снижением сократительной функции поврежденного миокарда, что ведет к увеличению «остаточного» объема крови в его полостях, и уменьшением степени диастолического расслабления миокарда. Пос-

леднее вызвано субконтрактурным состоянием его в связи с избытком в гиалоплазме и миофибриллах кардиомиоцитов ионов кальция. Известно, что для быстрого и эффективного расслабления миоцитов необходима ликвидация актомиозиновых соединений («мостиков»), образующихся при участии Ca^{2+} в период систолы. Для реализации процесса транспорта ионов кальция из гиалоплазмы в систему эндоплазматической сети необходима энергия АТФ, эффективная работа АТФазы саркоплазматической сети и оптимальное состояние клеточной оболочки и мембран органелл. Все эти условия при ишемии миокарда нарушены. На начальном этапе СН содержание кальция в саркоплазме увеличивается в основном в связи с его выходом из митохондрий и саркоплазматической сети, на более поздних – в связи с его избыточным током из внеклеточной жидкости через поврежденную клеточную оболочку.

Снижение скорости систолического сокращения и диастолического расслабления миокарда обусловлено дефицитом энергии АТФ, повреждением мембран миофибрилл, саркоплазматической сети и саркоплазмы, а также снижением активности Ca^{2+} -зависимых АТФаз.

2.4.1.3. Патогенез нарушений гемодинамики при сердечной недостаточности

Ведущую роль в патогенезе нарушений функции сердца, центральной и регионарной гемодинамики при сердечной недостаточности играют следующие механизмы:

- уменьшение минутного выброса сердца, развивающееся в результате депрессии его сократительной функции;
- увеличение остаточного систолического объема крови вследствие неполного опорожнения желудочков сердца (например, в результате избыточного притока крови при клапанной недостаточности), либо чрезмерно повышенного сосудистого сопротивления (например, при артериальной гипертензии, стенозе аорты), либо прямого повреждения миокарда;
- повышение конечного диастолического давления в желудочках сердца в результате увеличения количества неэвакуированной крови, скапливающейся в их полости, а также нарушения расслабления миокарда;
- дилатация полостей сердца вследствие увеличения в них конечного диастолического объема крови и растяжения миокарда;
- повышение давления крови в тех регионах сосудистого русла и сердечных полостях, откуда она поступает в пораженный отдел сердца. При левожелудочковой СН повышено давление в левом предсердии, малом круге кровообращения и правом желудочке. При правожелудочковой СН дав-

ление увеличено в венозном русле большого круга кровообращения;

- снижение скорости сократительного процесса, что проявляется, в частности, увеличением длительности периода изометрического напряжения и систолы в целом.

Таким образом, основные гемодинамические проявления недостаточности насосной функции сердца сводятся, во-первых, к уменьшению величины МОК и кровоснабжения тканей, во-вторых, к повышению объема и давления крови в венозной части системы кровообращения.

Известно, что МОК, сосудистый тонус и объем циркулирующей крови (ОЦК) – основные факторы, определяющие уровень артериального давления (АД). Поэтому при падении МОК включаются важнейшие экстракардиальные компенсаторные реакции – повышение сосудистого тонуса и увеличение ОЦК, а соответственно мобилизуются и механизмы их регуляции – симпатико-адреналовая (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновая системы (РААС).

Активация симпатической нервной системы связана с изменениями барорецепторных механизмов контроля деятельности сердечно-сосудистой системы. Даже незначительное уменьшение ударного выброса и времени изгнания крови рефлекторно повышает активность симпатической нервной системы, обеспечивая поддержание АД за счет артериальной вазоконстрикции с ростом общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). В крови при этом повышено содержание норадреналина. Нарастание сердечной недостаточности вовлекает и адреналовое звено компенсации – в крови растет концентрация адреналина. Это обуславливает централизацию кровообращения: дилатацию сосудов сердца, легких и мозга на фоне артериальной вазоконстрикции кишечника, почек и кожи. Кроме гемодинамических эффектов, катехоламины участвуют в патогенезе гипертрофии (их даже называют «гормоны миокардиальной гипертрофии»), а также вовлечении РААС.

Однако стимуляция САС, сочетающаяся с увеличением плазменного уровня адреналина и норадреналина, приводит к прямому кардиотоксическому эффекту. Гиперсимпатикотония – основная причина локальной аккумуляции дериватов норадреналина, обладающих прооксидантными свойствами. Иггирование или ограничение избыточной симпатической активности посредством применения ИАПФ каптоприла, дигоксина, β -адреноблокаторов атенолола и метопролола у больных с тяжелой СН тесно связаны не только с улучшением нейрогуморального профиля плазмы, но и с повышением чувствительности барорецепторов, улучшением гемодинамического статуса и толерантности больных к физической нагрузке.

У больных СН уровни эндогенных норадреналина, кортизола, СЖК, соматотропного гормона выше, чем

у здоровых лиц. Кроме того, СН сопровождается уменьшением базального синтеза цАМФ и редукцией β -адренергической чувствительности. Известно, что в миокарде существует рецепторно независимый путь регулирования активности аденилатциклазы, реализующийся посредством взаимодействия гуанозиндифосфата (ГДФ) и мембранно-ассоциированной нуклеозиддифосфокиназы (НДФК). Этот фермент катализирует транспорт неорганического фосфата от ГДФ на G-протеин, в результате чего возникает активация последнего. Однако у больных с дисфункцией ЛЖ активация НДФК приводит, в отличие от здоровых лиц, к ингибированию аденилатциклазной активности, что приводит к снижению синтеза цАМФ в миокарде при СН.

Стимуляция РААС при СН обусловлена симпатикотонией и ростом тонуса прегломерулярных артериол. Повышение секреции ренина способствует увеличению образования из ренин-субстрата (ангиотензиногена) ангиотензина-I, который под влиянием ангиотензинпревращающего фермента модифицируется в ангиотензин-II. В определенной мере повышение уровня ангиотензина-II тоже может рассматриваться как компенсаторная реакция, поскольку ангиотензин-II, подобно катехоламинам, стимулирует протеосинтез в кардиомиоцитах, обладает умеренным инотропным действием и вызывает перераспределение кровотока. При этом ангиотензин-II увеличивает симпатическую активность и чувствительность эффекторов к катехоламинам, способствуя повышению артериального давления, а через стимуляцию синтеза и освобождения альдостерона в надпочечниках – усилению реабсорбции натрия с последующим увеличением объема внеклеточной жидкости, в том числе и объема циркулирующей плазмы.

Увеличение реабсорбции натрия с повышением осмолярности крови стимулирует секрецию *вазопрессина*, усиливающего реабсорбцию воды из канальцевой жидкости, что обуславливает рост ОЦК. Гиперволемия, обеспечивающая повышенное заполнение камер сердца, мобилизацию гетерометрической саморегуляции и увеличение СВ, является универсальным компенсаторным механизмом при недостаточности насосной функции сердца. В то же время роль гиперволемии в компенсации сердечной недостаточности при перегрузке на входе сердца весьма относительна, так как при этом еще больше растет нагрузка сердца объемом. Более того, повышенные количества вазопрессина могут способствовать коронарokonстрикции и тем самым ограничивать кровоснабжение гиперфункционирующего миокарда. Однако для поддержания уровня АД при снижении СВ эффекты вазопрессина играют компенсаторную роль. В условиях сердечной недостаточности прирост секреции вазопрессина в меньшей степени зависит от увеличения осмолярности плазмы крови, чем у здоровых людей, но при этом вазопрессин обладает более значительной пресорной активностью.

Однако рост активности САС и РААС – далеко не идеальные механизмы компенсации СН. Более того, оба механизма усугубляют нарушения метаболизма сердечной мышцы. Так, тахикардия укорачивает время диастолического расслабления миокарда и, следовательно, продолжительность восстановительных процессов, обеспечивающих полноценность последующей систолы (ресинтез макроэргических соединений, восстановление ионного баланса кардиомиоцитов). Кроме того, высокие концентрации катехоламинов и ангиотензина-II оказывают и прямое кардиотоксическое действие. Следует учитывать, что длительное повышение концентрации катехоламинов в крови по принципу отрицательной обратной регуляции снижает чувствительность адренорецепторов к катехоламинам (десенситизация рецепторов) и, возможно, их количество на мембранах кардиомиоцитов. В этих условиях уменьшается чувствительность кардиомиоцитов к физиологическим инотропным стимулам.

Характерное для СН увеличение концентрации альдостерона в крови не только усиливает реабсорбцию натрия, но и способствует пролиферации соединительнотканых элементов миокарда, усилению синтеза коллагена.

Увеличение ОЦК – своеобразная компенсаторная реакция, направленная на поддержание на должном уровне сердечного выброса посредством увеличения венозного возврата крови к сердцу. Оно связано с ростом не только объема плазмы, но и числа эритроцитов. Гипоксемия стимулирует эритропоэз, повышая кислородную емкость крови. При этом в эритроцитах увеличивается содержание 2,3-дифосфоглицерата, облегчающего диссоциацию оксигемоглобина в микроциркуляторном русле. Однако прирост массы и вязкости циркулирующей крови повышает сопротивление кровотоку и нагрузку на сердце.

Перераспределение кровотока также не может рассматриваться как оптимальный механизм компенсации, поскольку уменьшение почечного кровотока стимулирует выработку ренина и увеличивает реабсорбируемую из канальцевой жидкости фракцию натрия, а неадекватная перфузия скелетных мышц стимулирует в них анаэробный метаболизм, увеличивая кислородную задолженность.

Эндотелин-1 (ЭТ), освобождаемый из эндотелия сосудов, потенцирует вазоконстрикторные реакции и обладает ростковым и митогенным эффектом в отношении гладкомышечной ткани и фибробластов. Идентифицированы две изоформы эндотелина-1 (ЭТ-2 и ЭТ-3) и рецепторы к ним (ЭТа и ЭТб). В эксперименте эндотелин-1 демонстрирует выраженный позитивное инотропное действие в отношении изолированной ткани миокарда и вазоконстрикторный эффект посредством влияния на ЭТа-рецепторы. Блокада ЭТа-рецепторов предотвращает ишемическое повреждение миокарда, реализующееся при избытке циркулирующего

ЭТ-1. При этом прямое инотропное действие гормона *in vivo* ограничивается прямым вазоконстрикторным эффектом в отношении коронарных артерий, опосредованное ЭТ α -рецепторами. Таким образом, позитивное инотропное влияние ЭТ-1 маскируется кардиодепрессией, возникающей вследствие ишемии миокарда при коронарораспазме. Несомненно, что ЭТ-1 является одним из самых мощных аутопараокринных факторов, опосредующих вазоконстрикторный, мутагенный и пролиферативный эффекты. Гормон обладает вазоконстрикторным свойством, повышая кальциевый ток в гладкомышечные клетки сосудов. По мере прогрессирования СН экспрессия рецепторов к ЭТ-1 увеличивается, а их чувствительность снижается.

Натрийуретические пептиды. К настоящему времени известны три изоформы натрийуретических пептидов (НУП): тип А (предсердный), тип В (мозговой) и тип С (эндотелиальный). Повышение уровня А-НУП у больных СН – один из важнейших компенсаторных механизмов. Синтез и высвобождение А-НУП происходит в ответ на растяжение ткани предсердий и увеличение объемной нагрузки и обуславливает мощную прямую вазодилатацию путем увеличения содержания цГМФ и натрийуреза, снижения освобождения норадреналина, ренина, вазопрессина, а также ослабления эффекта ангиотензина-II.

В отличие от предсердного и мозгового, эндотелиальный НУП способствует релаксации сосудов и угнетает пролиферацию гладкомышечных клеток. Его действие опосредовано активацией гуанилатциклазы и увеличением содержания цГМФ. Уровень эндотелиального НУП значительно повышается при СН.

Инсулин. Хроническая СН сопровождается инсулинорезистентностью тканей и увеличением плазменного уровня инсулина. Гормон оказывает регулирующее влияние на тонус сосудов скелетных мышц. Вместе с тем известно, что инсулин стимулирует секрецию эндотелина-1, а хроническая гиперинсулинемия способствует увеличению уровня этого пептида в плазме. Очевидно, что ассоциация между гиперинсулинемией и секрецией эндотелина-1 лежит в основе формирования синдрома эндотелиальной дисфункции у больных с СН.

Лептин. Известно, что метаболические и структурные изменения скелетных мышц ограничивают физическую активность больных с дисфункцией ЛЖ в большей степени, чем глубина нарушений контрактильности миокарда, способствуя появлению мышечной слабости вплоть до так называемой сердечной кахексии. Таким образом, гиперкатаболическое состояние ассоциируется с выраженным увеличением плазменного уровня лептина, который позитивно коррелирует с величиной энергетических затрат организма больного и уровнем общей слабости. Сердечная кахексия, развивающаяся при СН, является следствием повышения пула циркулирующих цитокинов, прежде всего α_1 -фактора некроза опухоли (α_1 -ФНО). Последний способствует

увеличению плазменного уровня лептина, который снижает содержание жира в адипоцитах, увеличивает энергозатраты организма и, таким образом, является индуктором кахексии.

2.4.1.4. Патогенез основных клинических проявлений сердечной недостаточности

Основные клинические проявления СН – одышка, тахикардия, отеки, цианоз.

Одышка и гипервентиляция возникают на ранних стадиях СН при физической нагрузке. При прогрессировании недостаточности одышка становится постоянной. В основе ее патогенеза – нервно-рефлекторное и гуморальное раздражение дыхательного центра. Этому способствуют:

- гипоксия, вызванная нарушением микроциркуляции в тканях при компенсаторной вазоконстрикции и снижением СВ;
- метаболический ацидоз обменного и почечного происхождения;
- рост в крови концентрации CO_2 вследствие взаимодействия лактата с катионами бикарбонатов;
- артериальная гипоксемия при гипертензии малого круга кровообращения.

В основе патогенеза одышки, развивающейся при нарушении сократительной активности левых отделов сердца, лежит повышение давления в легочных капиллярах, что затрудняет поступление жидкости из интерстициальной ткани в венозный отдел капилляров. В результате увеличивается объем интерстициальной жидкости с повышением жесткости легких (уменьшением эластичности) и снижением дыхательного объема. Повышенное кровенаполнение легких в сочетании с увеличением объема интерстициальной жидкости способствует уменьшению диаметра воздухоносных путей и повышению бронхиального сопротивления, что приводит к обструктивной недостаточности. Усилению одышки способствуют гипоксемия, метаболический ацидоз и раздражение рецепторов натяжения, локализованных в стенке легочных сосудов и в интерстиции. Наконец, прогрессированию одышки при тяжелой сердечной недостаточности способствуют выпот (транссудат) в полости плевры и перикарда, а также асцит, затрудняющий свободное движение диафрагмы.

Тахикардия – компенсаторный механизм, обеспечивающий поддержание минутного объема крови за счет учащения сокращений сердца. Ее основные механизмы:

- прямое действие повышенного давления крови в устье полых вен, а также в полости правого предсердия (на синусно-предсердный узел) – рефлекс Бейнбриджа;
- нервные и гуморальные влияния катехоламинов. Эти симпатические медиаторы взаимодействуют с рецепторами на поверхности миокардиоцита.

Внутриклеточные эффекты стимуляции рецепторов обусловлены повышением цАМФ, увеличением активности цАМФ-зависимой протеинкиназы, изменением потоков Ca^{2+} и его связывания клеточными структурами. При симпатическом возбуждении значительно увеличиваются сила и скорость сердечных сокращений, уменьшается объем остаточной крови в полостях сердца за счет более полного изгнания крови во время систолы (при обычной нагрузке около половины крови в желудочке остается в конце систолы), повышается частота сокращений сердца.

Отеки. В патогенезе сердечных отеков ведущую роль играют следующие факторы.

1. *Гиперволемиа* как реакция на уменьшение МОК развивается вследствие раздражения баро- и волюморецепторов. При этом нервно-рефлекторная стимуляция продукции альдостерона, вазопрессина и катехоламинов приводит к увеличению канальцевой реабсорбции натрия и воды, а в итоге – гиперволемиа.
2. *Снижение диуреза.* Ишемия почек вследствие стимуляции РААС и роста ОПСС потенцирует продукцию альдостерона, а гипоксия печени способствует снижению инактивации гормонов, что приводит к вторичному гиперальдостеронизму. Олигурия и никтурия являются отражением нарушений функциональной способности почек при сердечной недостаточности, поддерживающих гиперволемию.
3. *Повышение проницаемости капилляров* под влиянием атриопептида и вследствие активации гиалуронидазы при метаболическом ацидозе, обусловленном циркуляторной гипоксией.
4. *Снижение резорбции жидкости из тканей* обусловлено:
 - повышением гидростатического и фильтрационного давления в капиллярах и венах, а также ослабление дренирующей функции лимфатической системы вследствие увеличения центрального венозного давления, адекватного падению СВ;
 - гиперосмией и гиперонкией тканей вследствие лактацидоза при циркуляторной гипоксии тканей;
 - падением онкотического давления плазмы крови вследствие гипоксии печени и снижения биосинтеза альбуминов.

Отеки являются проявлением выраженной сердечной недостаточности. Они возникают в тех случаях, когда прирост объема внеклеточной жидкости превышает 5 л. Их появление связано в наибольшей степени с увеличением реабсорбции натрия и воды в почках.

Цианоз. Происхождение цианоза у больных с сердечной недостаточностью обусловлено как ухудшением капиллярного кровотока («периферический» компонент или акроцианоз), так и уменьшением оксигенации гемоглобина в легких («центральный» компонент). Вследствие снижения СВ и объемного кровотока в тканях развивается циркуляторная гипоксия. В этих условиях компенсаторная стимуляция гликолиза и ее итог –

метаболический ацидоз – способствуют ускорению диссоциации оксигемоглобина, а напряженная функция ферментов цикла трикарбоновых кислот – максимальной утилизации кислорода (60-70%) при низком pO_2 в тканях (30% – в норме). Возрастающее артериовенозное различие по кислороду и резкое падение оксигемоглобина в капиллярной крови приводят к венозной гипоксемии. Таким образом, ведущие механизмы акроцианоза – возросшее содержание восстановленного гемоглобина в капиллярной и венозной крови, а также расширение кожных капилляров и венул вследствие повышения венозного давления и гиперволемии при СН, что и обуславливает синюшную окраску кожных покровов и видимых слизистых.

«Центральный» компонент цианоза связан с нарушениями газообмена в легких, приводящими к *артериальной гипоксемии*. Они свойственны для левожелудочковой недостаточности, при которой нарушена перфузия альвеол, а гипертензия малого круга вследствие шунтирования кровотока может выключать из газообмена до 25% крови. Кроме того, отек интерстициальной ткани не только нарушает диффузию газов, но и, сдавливая бронхиолы, снижает их воздухоносную функцию, приводя к обструктивной недостаточности. При прогрессировании левожелудочковой недостаточности присоединяется и нарушение функции сурфактанта, а следовательно дестабилизация мембран и альвеолярный отек, приводящий к рестриктивной дыхательной недостаточности. Таким образом, «центральный» компонент цианоза обусловлен сложными нарушениями процессов перфузии, диффузии и вентиляции легких.

Выраженность проявлений СН обусловлена преимущественным нарушением сократительной активности того или иного отдела сердца. В соответствии с этим принято различать право- и левожелудочковую недостаточность.

Правожелудочковая сердечная недостаточность

Этиология: хронические заболевания легких, пневмосклероз, эмфизема легких, эмболия ветвей легочной артерии, приводящая к повышению давления в легочной артерии и перегрузке (нагрузке давлением) правых отделов сердца; констриктивный перикардит; пороки клапанов правых отделов сердца.

Патогенез:

- падение СВ правого желудочка, приводящее к повышению давления в правом предсердии и в области устья полых вен, провоцируют тахикардию (рефлекс Бейнбриджа);
- повышение центрального венозного давления:
 - обуславливает набухание яремных вен и гепатомегалию (мускатная печень);
 - повышает гидростатическое давление в венозной системе большого круга кровообращения, в том числе в венах и капиллярах, что нарушает лимфообращение и снижает резорбцию воды из тканей;

- падение СВ посредством раздражения волном- и барорецепторов стимулирует САС, РААС и секрецию вазопрессина. Повышенная канальцевая реабсорбция натрия и воды провоцируют гиперволемию, а рост ОПСС и ишемия почек – снижение диуреза;
- циркуляторная гипоксия:
 - стимулирует эритропоэз, однако эритроцитоз демаскирован задержкой воды. Он выявляется при определении ОЦК и расчете ОЦЭ на кг массы больного или манифестирует себя при назначении мочегонных;
 - стимулирует гликолиз и ЦТК: возникают одышка и цианоз;
 - способствует повышению проницаемости капилляров и развитию отеков.

Последовательность развития отеков при прогрессировании правожелудочковой недостаточности: гепатомегалия, портальная гипертензия, отеки нижних конечностей, асцит, гидроторакс, гидроперикардium, анасарка.

Левожелудочковая сердечная недостаточность

Этиология: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, митральная недостаточность, аортальный порок и другие заболевания, приводящие к изолированной перегрузке левых отделов сердца.

Патогенез:

Падение СВ левого желудочка обуславливает гипертензию малого круга кровообращения и как следствие:

- увеличение артериовенозного легочного шунтирования, приводящего к артериальной гипоксемии, сопровождается одышкой и цианозом;
- гипоксия, стимулируя гликолиз и провоцируя метаболический ацидоз, способствует повышению проницаемости капилляров легочного интерстиция;
- вследствие интерстициального отека легких возникает обструктивная форма бронхолегочной недостаточности;
- усугубление гипоксии, гиперкапнии и комбинированного ацидоза могут провоцировать приступы удушья (сердечной астмы);

- нарушение функции сурфактанта сопровождается нестабильностью стенок альвеол, ателектазом и развитием альвеолярного отека, усугубляющих нарушения газообмена в легких вследствие рестриктивной недостаточности.

Гиперволемиа, вторичный гиперальдостеронизм и снижение диуреза реализуются посредством мобилизации САС, РААС и повышенной секреции вазопрессина.

Острые формы сердечной недостаточности. К острым формам СН принято относить отек легких и кардиогенный шок, являющиеся следствием острых нарушений сократительной способности левых отделов сердца. Остро возникающие нарушения сократимости правых отделов сердца обусловлены такими причинами, как массивная эмболия легочной артерии, разрыв створки трехстворчатого клапана и др.

Отек легких. Клинически отек легких проявляется остро возникающей тяжелой одышкой, обусловленной увеличением количества жидкости в легких. В основе патогенеза отека легких лежат три механизма: нарушение пропульсивной способности левых отделов сердца при нормальной насосной функции правых, усиление насосной функции правых отделов сердца при интактных левых и, наконец, резкое повышение проницаемости легочных капилляров при сравнительно удовлетворительной сократительной активности сердца. Практически же в основе отека легких у больных с патологией сердца всегда лежит первый механизм. Внезапное ухудшение сократительной активности левых отделов сердца приводит к повышению давления в легочных венах с резким повышением фильтрации жидкости в интерстиций. Если количество жидкости превышает объем интерстициального пространства, то это приводит к отеку альвеолярно-капиллярных перегородок, резкому повышению проницаемости альвеолярных мембран с выходом плазмы и эритроцитов в альвеолы (альвеолярный отек), резким уменьшением объема газа в альвеолах и нарушением альвеолярно-капиллярного газообмена.

ИССЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ. РАССПРОС И ОСМОТР БОЛЬНЫХ. ПАЛЬПАЦИЯ И ПЕРКУССИЯ СЕРДЦА

Американские авторы попытались выразить в цифрах относительную ценность отдельных методов исследования для распознавания болезней системы кровообращения. По их данным: анамнез – 50%; простое физическое исследование – 25-30%; ЭКГ – 10%; рентген – 5-10%; все остальные (биохимия, анализ мочи, морфологическое исследование крови, серология, функциональные пробы) – 5%.

Расспрос больного с патологией сердечно-сосудистой системы

Боли в области сердца – один из наиболее часто встречающихся симптомов в повседневной врачебной практике. Правильная оценка врачом субъективных ощущений пациента с болью в грудной клетке – один из ключевых этапов постановки диагноза, определяющего дальнейшую судьбу больного. В большинстве жизненных ситуаций болевые ощущения являются тем сигналом о каких-либо нарушениях в организме, на которые реагирует человек. Поэтому в Древней Греции и родилась поговорка: «Боль – это сторожевой пес здоровья».

Говоря о боли, необходимо привести высказывание известного хирурга R. Leriche: «Болезнь – это драма в двух актах, из которых первый разыгрывается в наших тканях при потушенных огнях, в глубокой темноте, даже без намека на болевые ощущения. И лишь во втором акте начинают зажигаться свечи, предвестники пожара, потушить который в одних случаях трудно, в других – невозможно. Вот в этот момент возникает боль. Как прорвавшаяся лавина, затопляет она наше сознание для того, чтобы сделать еще более печальным, еще более сложным и трудным ничем непоправимое положение».

В зависимости от причины возникновения боли в области сердца можно сгруппировать следующим образом:

1. Боли, обусловленные заболеваниями сердца (так называемые сердечные боли):
 - 1.1. Коронарогенные боли – обусловлены патологией коронарных артерий, стенокардия (грудная жаба).

- 1.2. Некоронарогенные боли – поражение миокарда, перикарда – кардиалгии.
2. Боли, вызванные патологией крупных сосудов (аорта, легочная артерия).
3. Боли, обусловленные патологией бронхолегочного аппарата и плевры.
4. Боли, связанные с патологией позвоночника, передней грудной стенки и мышц плечевого пояса.
5. Боли, обусловленные патологией органов средостения.
6. Боли, связанные с заболеваниями органов брюшной полости и патологией диафрагмы.

Характеристика болевых ощущений в каждом конкретном случае должна проводиться по следующим параметрам: локализация и «глубина» (поверхностная или глубокая); интенсивность; характер (качественная характеристика боли); условия возникновения (усиления) и прекращения боли; длительность (короткая, продолжительная, интермиттирующая); сопутствующие симптомы, иррадиация; давность боли (остро возникшая или существующая продолжительное время).

Среди болей, имеющих прямое отношение к заболеваниям органов кровообращения, наиболее частой и наиболее важной является боль, называемая коронарогенной. Синоним – ангинозная боль (angina pectoris), грудная жаба, стенокардия. Впервые этот термин применил В. Геберден в 1772 г: «Те, которые больны ею, бывают застигнуты при быстром подъеме в гору, после принятия пищи сильными болезненными и очень неприятными ощущениями в грудной клетке. Они, кажется, задушат жизнь, если и дальше будут продолжаться и усиливаться. Но в тот момент, когда больной останавливается, это неприятное ощущение исчезает».

В основе ангинозных болей лежит гипоксия миокарда, возникающая в результате нарушения равновесия между потребностью сердечной мышцы в кислороде и его доставкой с кровью, вызванная расстройством коронарного кровообращения.

Характеристика ангинозных болей:

1. Загрудинная локализация. Боль ощущается глубоко внутри грудной клетки.
2. Интенсивность варьирует от ощущения легкого дискомфорта до очень интенсивных болей.

3. Характер болей сжимающий, давящий («жаба на груди»).
4. Возникают на высоте физической нагрузки или психоэмоционального напряжения. Прекращаются после прекращения физической нагрузки через 1-2 мин.
5. Длительность болей более 1 мин. и менее 15 мин., приблизительно 2-5 мин.
6. Сопутствующие симптомы – чувство нехватки воздуха, сердцебиение, слабость, потливость, необъяснимое беспокойство.
7. Иррадиация – в левую руку и под левую лопатку.

Сердцебиение (palpitatio, cardiopalmus) – это субъективное ощущение сердечных толчков в области сердца или вне этой области. Это обычная жалоба, с которой врач встречается ежедневно во время своей работы, однако она имеет гораздо меньшее значение для распознавания болезней сердца и для определения серьезности его нарушения, чем боль в области сердца и одышка. Сердцебиение бывает как при наличии, так и при отсутствии поражения сердца и в большой степени зависит от чувствительности нервной системы данного лица. Сердцебиение, чаще всего сопровождая ускоренную сердечную деятельность, может ощущаться и при нормальной или даже замедленной работе сердца. Тахикардия и сердцебиение – два различных понятия, и простое повышение частоты сердечных сокращений, если оно не вызывает субъективных ощущений у пациента, неправильно называть сердцебиением.

В состоянии покоя сердечная деятельность обычно не ощущается, даже если сосредоточить на ней внимание. Однако при определенных обстоятельствах даже здоровый человек может ощущать движения сердца. Достаточно только вызвать раздражение симпатических нервов, чтобы усиленные и ускоренные сердечные сокращения вызвали ощущение сердцебиения. Это может наблюдаться у лиц с повышенной нервной чувствительностью при чрезмерном физическом усилии, быстром подъеме по лестнице, резком психическом возбуждении, при физической работе, в высокогорной местности или в душном и жарком помещении, после неумеренного потребления черного кофе, алкоголя и т. п. В данном случае сердцебиение представляет собой физиологическое явление, также как одышка при необычном физическом усилии и поспешности.

Сердцебиение становится патологическим явлением: при слишком большой его интенсивности и затяжном характере; когда сердцебиение возникает при физиологических состояниях легче, чем в норме; сердцебиение появляется без какого бы то ни было явного импульса (явной причины).

Причины сердцебиения:

1. Связанные с сердечно-сосудистой патологией:
 - 1.1. Нейроциркуляторная дистония – функциональное сердечное нарушение на нервной по-

чве. Больные, рассказывая о своих ощущениях, любят пользоваться преувеличенными сравнениями.

- 1.2. Органические поражения сердца:
 - 1.2.1. Клапанные пороки сердца (аортальный клапан).
 - 1.2.2. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, ревматизма.
- 1.3. Нарушения ритма сердца как функционального, так и органического характера.
2. Связанные с патологией других органов и систем:
 - 2.1. Нарушение функции желудочно-кишечного тракта (например, аэрофагия, метеоризм, упорные запоры, диафрагмальная грыжа):
 - 2.1.1. Высокое стояние диафрагмы.
 - 2.1.2. Рефлекторные влияния.
 - 2.2. Эндокринные заболевания:
 - 2.2.1. Тиреотоксикоз.
 - 2.2.2. Болезнь Иценко-Кушинга.
 - 2.3. Тяжелые анемии.
 - 2.4. Лихорадочные состояния:
 - 2.4.1. Туберкулез легких.
 - 2.4.2. Очаговые инфекции.
 - 2.5. Интоксикации.
 - 2.6. Травмы.

Клиническая картина сердечной одышки

Одышка, обусловленная болезнью сердца, чаще всего смешанного типа. Это значит, что как вдох, так и выдох затруднены и удлинены. Частота дыхания обычно повышенная. Амплитуда дыхания часто снижена (поверхностное дыхание). Отмечается участие вспомогательной дыхательной мускулатуры.

Типы нарушения дыхания, обусловленные болезнью сердца:

1. Одышка физического напряжения.
2. Одышка, возникающая в лежачем положении (ортноэ).
3. Постоянная одышка.
4. Приступообразная одышка:
 - 4.1. Короткие приступы спонтанной ночной одышки.
 - 4.2. Типичные приступы сердечной астмы (asthma cardiale).
 - 4.3. Острый отек легких.
5. Периодическое дыхание типа Чейн-Стокса.
 1. Одышка напряжения – аналог физиологически затрудненного дыхания у совершенно здоровых лиц после того, как физическое напряжение достигает определенной степени. Бесспорно, многое зависит от степени тренированности данного лица. Затрудненное дыхание становится патологическим явлением, когда его появление и интенсивность непропорциональны степени физического усилия. Больной, как правило, начинает осознавать, что некоторые действия, не вызывавшие до сих пор никаких зат-

руднений, начинают сопровождаться затрудненным дыханием.

В повседневной жизни это наблюдается при ускоренной ходьбе, при спешке за транспортным средством, при подъеме по лестнице. Одышка при физическом напряжении – раннее проявление застоя крови в легочных венах.

2. Одышка «лежа» – ортопноэ. Одышка, появляющаяся при переходе в лежащее положение или же после того, как больной некоторое время находился в лежащем положении. Разновидность – трепопноэ – более затрудненное дыхание в лежащем положении на одном боку (чаще левом) по сравнению с положением на другом боку (чаще правом). Для предотвращения ортопноэ больные под голову подкладывают несколько подушек и занимают полусидячее положение.
3. Постоянная одышка – развивается из одной из предшествующих форм одышки при ухудшении состояния больного. Часто она сопровождается цианозом и усиливается при самом небольшом движении больного, а также вечером и ночью.
4. Сердечная астма – представляет собой название для особой формы сердечной одышки, возникающей внезапно, преимущественно ночью, в виде приступов, большей частью без явного импульса. Одышка быстро достигает исключительно высокой степени и сопровождается ощущением стеснения, тревоги и страха смерти от удушья.

Кашель сердечного происхождения

Кашель сердечного происхождения относится к наиболее частым жалобам сердечных больных. Может быть либо прямым проявлением болезни сердца, либо признаком сопутствующих поражений дыхательных органов, особенно катаральных воспалений, к которым склонны лица с сердечной патологией. Причиной кашля у сердечных больных является застой крови в малом круге кровообращения. Кашель, как правило, раздражающий, упорный, сухой. Беспокоит больного днем при физическом напряжении, реже в покое, когда больной ложится спать.

Остальные жалобы при нарушениях органов кровообращения: сердечный обморок, сердечные отеки, хрипы, осиплость и даже потеря голоса, дисфагия, диспептические расстройства, сердечная кахексия, быстрая утомляемость, головная боль, бессонница.

Анамнез заболевания

Врач руководит расспросом так, чтобы больной описывал свои жалобы в хронологическом порядке и по возможности точно указывал начало, развитие и продолжительность каждого признака. Необходимо больше узнать о личности больного, стремиться приобрести доверие и добиться сотрудничества. Не рекомендуется задавать вопросы по шаблону или собирать анамнез при помощи напечатанных опросных листов, так как на сте-

реотипные вопросы даются стереотипные ответы. Цель расспроса – установить ощущения больного, а не то, что он думает о своей болезни.

Анамнез жизни

Собирается подробно по стандартной схеме. Особое внимание придается курению. Общий осмотр проводится по общей схеме. Особое значение имеют: излишний вес, кожа (при тяжелой хронической сердечной недостаточности – сухая кожа, сухость кожи появляется при повышенном диурезе).

Названием цианоз пользуются для обозначения синеватой, серо-синей, сине-красной и даже темно-синей окраски кожи и слизистых оболочек. Синюшная окраска кожи возникает в результате того, что через артериолы, капилляры и венулы кожи и слизистых протекает кровь, содержащая чрезвычайно большое количество восстановленного гемоглобина.

Цианоз бывает:

- центральный или артериальный – в кожу и слизистые поступает кровь, содержащая повышенное количество восстановленного гемоглобина;
- периферический, или капиллярный – кровь теряет слишком много кислорода при прохождении через сосуды кожи и слизистых оболочек;
- смешанный, или артериокапиллярный цианоз;

При болезнях сердца и сосудов цианоз возникает различным образом:

- за счет изменений в легких: застой крови по малому кругу при митральных пороках сердца;
- замедление кровотока в коже и слизистых оболочках: застой крови по большому кругу кровообращения; снижение минутного объема сердца;
- прямой сброс венозной крови в артериальное русло через шунт в обход легких приводит к отекам; это один из наиболее важных признаков сердечной недостаточности; отеки сердечного происхождения могут появляться на любой части тела.

Клинические наблюдения свидетельствуют, что сердечные отеки подчиняются законам силы тяжести. Поэтому у ходячих больных отеки появляются на стопах и голенях, преимущественно к вечеру, а утром исчезают. Отеки нижних конечностей, как правило, двусторонние.

Осмотр

Выявляется деформация грудной клетки в проекции сердца; верхушечный (физиологический) и сердечный (патологический) толчки; патологическая пульсация в области шеи, яремной ямки, сердца, подложечной области.

Пальпация

- веерообразная пальпация против часовой стрелки от верхушечного толчка до проекции аорталь-

- ного клапана с фиксацией внимания на точках проекции клапанов сердца;
- уточнить особо характеристики верхушечного толчка по схеме: локализация, площадь, сила, высота, резистентность;
 - при наличии сужения отверстий или сосудов указать отношение «дрожания» к фазам сердечного цикла;
 - при наличии эпигастральной пульсации выяснить ее тип (передаточная и истинная пульсации).

Перкуссия сердца

Определение границ относительной сердечной тупости

Правая: найти уровень стояния диафрагмы по правой срединно-ключичной линии; подняться на 1 межреберье выше; перкутировать по направлению к груди-не, сила удара средняя.

Верхняя: перкутируется по левой окологрудной линии.

Левая: перкутируется по межреберью локализации верхушечного толчка от передней подмышечной линии по направлению к груди-не, при отсутствии его перкутируем по пятому межреберью.

Определение контуров сердца

Правый контур сердца:

- 4-е межреберье;
- 3-е межреберье.

Левый контур сердца:

- 5-е межреберье;
- 4-е межреберье;
- 3-е межреберье.

Поперечник сердца – сумма (в см) самых отдаленных точек правого и левого контуров от передней срединной линии.

Ширина сосудистого пучка

Определяется тихой перкуссией во 2-м межреберье справа и слева по направлению к груди-не.

Оценка конфигурации сердца:

- нормальная;
- митральная;
- аортальная;
- трапецевидная.

Определение границ абсолютной сердечной тупости

Правая: проводится перкуссия в том же межреберье, где определяется граница относительной сердечной тупости по направлению к средней линии.

Верхняя: проводится перкуссия по левому краю груди-ны.

Левая: проводится в том же межреберье, где определена граница относительной сердечной тупости, по направлению к груди-не.

Выслушивание сердца является одним из наиболее ценных физических методов исследования сердца.

Методика аускультации

1. Сердце выслушивают (если позволяет состояние больного) стоя, лежа на левом боку, на левом боку в пологорота, стоя после физических упражнений.
2. Чтобы не мешали дыхательные шумы выслушиванию сердца, больной делает глубокий вдох, затем полный выдох и задерживает дыхание на выдохе (ненадолго). Этот прием особенно важен для начинающих.
3. Аускультацию проводим стетоскопом (непосредственная аускультация неприемлема из-за слишком близкого расположения клапанов сердца).
4. Последовательность аускультации:
 - 4.1. Митральный клапан – в области верхушечного толчка.
 - 4.2. Аортальный клапан – 2-е межреберье справа от грудины.
 - 4.3. Клапан легочного ствола – 2-е межреберье слева от грудины.
 - 4.4. Трехстворчатый клапан – у основания мечевидного отростка справа.
 - 4.5. Точка Боткина-Эрба – 3-е межреберье слева от грудины (аорта).

Такая последовательность определена в соответствии с убывающей частотой поражения клапанного аппарата сердца (наиболее часто поражается митральный клапан).

Тоны сердца

При выслушивании здорового сердца слышны два звука, периодически сменяющие друг друга. Звуки эти называются тонами (хотя с точки зрения физики ввиду аperiodичности звуковых колебаний правильнее было бы называть их шумами). Тонов сердца два и они разделены между собой беззвучными паузами. Выслушивая сердце на верхушке, мы слышим:

- короткий, более сильный звук – это первый тон (систолический);
- короткую первую паузу – систолическая пауза;
- более слабый и еще более короткий звук – второй тон (диастолический);

- вторая пауза, вдвое более длинная, чем первая – диастолическая пауза.

Первый тон по сравнению со вторым тоном (нельзя определять первый тон по пульсу на лучевой артерии, так как последний запаздывает по отношению к первому тону):

- несколько длиннее;
- ниже по своей тональности;
- сильнее на верхушке, слабее на основании;
- совпадает с верхушечным толчком (и с пульсом на сонной артерии);
- за первым тоном следует короткая пауза (а не длинная).

Первый тон представляет собой сложное звуковое явление, которое образуют:

- клапанный компонент – колебания створок атрио-вентрикулярных клапанов в фазе изометрического сокращения (это основной компонент первого тона);
- мышечный компонент – возникает в период изометрического сокращения и обусловлен колебаниями мышечных стенок желудочков сердца;
- сосудистый компонент – связан с колебаниями начальных отрезков аорты и легочной артерии при растяжении их кровью в фазе изгнания крови из желудочков сердца;
- предсердный компонент – обусловлен колебаниями стенок предсердий во время их сокращений в конце диастолы (с этого компонента начинается 1-й тон).

Второй тон отмечает начало диастолы, его образуют:

- клапанный компонент – захлопывание створок полулунных клапанов аорты и легочной артерии в начале диастолы;
- сосудистый компонент – колебание стенок аорты и легочной артерии в начале диастолы при захлопывании их полулунных клапанов.

Помимо двух общепризнанных сердечных тонов у детей и у молодых людей астенической конституции удается выслушать еще 2 тона: 3 и 4-й.

Третий тон обусловлен колебаниями стенок желудочков во время начала диастолы при быстром пассивном наполнении желудочков кровью из предсердий. Этот тон

не имеет постоянного характера и значительно слабее 1 и 2-го тонов. 3-й тон воспринимается в виде слабого, низкого и глухого звука в начале диастолы через 0,12-0,15 с после 2-го тона (будучи как бы эхом 2-го тона).

Четвертый тон появляется в конце диастолы желудочков и связан с их быстрым наполнением за счет сокращения предсердий.

Изменение тонов сердца

Тоны сердца могут меняться в отношении силы, тембра, частоты и ритма.

I. Изменение силы сердечных тонов

Усиление или ослабление тонов сердца может касаться либо обоих тонов, либо только одного из них.

1. Усиление обоих тонов сердца:

1.1 Внесердечные факторы:

- 1.1.1. Тонкая, эластичная грудная клетка у детей, подростков и у лиц с плоской грудной клеткой.
- 1.1.2. Обнажение сердца при сморщивании переднего края легких и прилегании большей поверхности сердца к передней грудной стенке.
- 1.1.3. Инфильтрация (и уплотнение) смежных с сердцем участков легких.
- 1.1.4. Высокое стояние диафрагмы с приближением сердца к грудной стенке.
- 1.1.5. Резонанс тонов сердца при наполнении желудка газом или метеоризме. Тоны сердца приобретают металлический тембр (металлические тоны) в случаях, когда по соседству с сердцем располагается крупное, наполненное воздухом пространство (легочная каверна, пневмоторакс).

1.2 Сердечные факторы:

- 1.2.1. Усиленная сердечная деятельность при физической нагрузке.
- 1.2.2. Бурная сердечная деятельность при лихорадке, значительной анемии, нервно-психическом возбуждении, при тиреотоксикозе, во время приступа тахикардии и т. п.

2. Ослабление обоих тонов сердца (ослабленные тоны с пониженной ясностью называются приглушенными, при выраженном ослаблении – глухими).

- 2.1. Острые и хронические поражения сердечной мышцы – миокарда. Например, инфаркт миокарда, декомпенсация сердца при пороках сердца.
- 2.2. Острая недостаточность периферического кровообращения (обморок, коллапс).
- 2.3. Внешние факторы:
 - 2.3.1. Слишком толстая или отечная грудная стенка, большие молочные железы.
 - 2.3.2. Накопление жидкости в плевральной полости или в перикарде.
 - 2.3.3. Эмфизема легких.

С диагностической точки зрения большое значение имеют изменения интенсивности и ясности только од-

ного из двух тонов, так как причина этих изменений часто находится в самом сердце. Значение имеет главным образом усиление или ослабление 1-го тона у верхушки сердца, усиление 2-го тона над аортой и усиление 2-го тона над легочной артерией.

3. Усиление 1-го тона у верхушки сердца: возникает из-за уменьшения наполнения кровью левого желудочка:

- 3.1. При сужении левого атриовентрикулярного отверстия (митральный стеноз).
- 3.2. При экстрасистолии.

4. Ослабление 1-го тона у верхушки: наблюдается чаще, чем усиление 1-го тона. Оно встречается:

- 4.1. При разрушении митрального или трехстворчатого клапана вследствие эндокардита (недостаточность митрального клапана). При этом ослабление 1-го тона может дойти до его полного исчезновения.
- 4.2. При недостаточности аортального клапана (не всегда) – из-за сморщивания аортальных клапанов. У желудочка нет периода замкнутых клапанов, нет достаточной быстроты напряжения, кроме того, полость левого желудочка перерастянута притоком крови с двух сторон (из левого предсердия и из аорты).
- 4.3. При остром миокардите, миокардиодистрофии в связи с ослаблением сердечной мышцы.

5. Усиление 2-го тона на аорте. Сравниваем 2-й тон на аорте и легочной артерии. Наблюдается:

- 5.1. При повышении кровяного давления в большом круге кровообращения (гипертоническая болезнь, нефрит). Этот сильный и короткий тон называется акцентуированным – «акцент 2-го тона на аорте».
- 5.2. При атеросклеротическом уплотнении кольца и створок аортального клапана.

6. Ослабление 2-го тона на аорте:

- 6.1. При недостаточности клапанов аорты.
- 6.2. При снижении артериального давления.

7. Усиление 2-го тона над легочной артерией. Чаще всего указывает на повышение кровяного давления в малом круге. Причинами его могут быть:

- 7.1. Пороки сердца (главным образом митральный стеноз), вызывающие застой и повышение давления крови в малом круге кровообращения.
- 7.2. Поражение легких, уменьшающее общий просвет капиллярной сети малого круга (эмфизема, туберкулез, пневмония, гидроторакс).
- 7.3. Незаращение артериального протока.
- 7.4. Первичный склероз легочной артерии.

8. Ослабление 2-го тона над легочной артерией – при недостаточности правого желудочка.

II. Тембр тонов

Тембр тонов зависит от примеси к основному тону обертонов. По тембру различают более мягкие и глухие тоны с одной стороны, и более резкие и звонкие – с другой. К первым относят, например, тоны при поражении миокарда (бархатный тон при эндомиокардите). Ко вторым – хлопающий 1-й тон при митральном стенозе.

III. Частота тонов

Частота сердечных сокращений в норме 60-80 в мин. ЧСС может быть учтена по числу тонов (считая только систолические тоны) либо по числу ударов артериального пульса. ЧСС считают путем подсчета тонов сердца при нарушениях ритма, сопровождающихся дефицитом пульса. Кроме того, при выраженном учащении ритма (150 в мин. и более) легче сосчитать число выслушиваемых тонов, чем число ударов пульса.

IV. Ритм тонов

Определяется, с одной стороны, правильным чередованием тонов и пауз внутри каждого сердечного цикла, с другой стороны, правильным чередованием самих сердечных циклов. Правильным ритмом называют ритм, при котором сердечные циклы одинаковы и следуют друг за другом через совершенно одинаковые промежутки времени.

V. Увеличение числа выслушиваемых тонов

1. Расщепление и раздвоение тонов сердца. Тоны сердца состоят из нескольких компонентов, воспринимаемых нами как единый звук вследствие их одновременности. При некоторых условиях (как физиологических, так и патологических) эта синхронность может нарушаться, и тогда вместо одного тона могут выслушиваться два отдельных звука. Если пауза между ними едва уловима, говорят о расщеплении тона, если она отчетлива – о раздвоении.

1.1. Расщепление или раздвоение 1-го тона. Иногда наблюдается у совершенно здоровых людей, чаще у молодых, обычно в конце вдоха или выдоха, особенно после физического напряжения, в связи с не вполне одновременным закрытием двустворчатого и трехстворчатого клапанов. В патологических условиях более стойкое раздвоение 1-го тона происходит из-за неодновременного сокращения обоих желудочков при слабости одного из желудочков (ослабевший желудочек медленнее сокращается) либо при блокаде одной из ножек пучка Гиса.

1.2. Расщепление или раздвоение 2-го тона. Выслушивается на основании сердца и объясняется неодновременным закрытием клапанов аорты и легочной артерии при уменьшении или увеличении кровенаполнения одного из желудочков либо при изменении давления в аорте или легочной артерии. В физиологических условиях раздвоение 2-го тона связано с различными фазами дыхания, т. к. на вдохе и выдохе меняется кровенаполнение желудочков, продолжительность их систолы и время закрытия полулунных клапанов. Так, во время вдоха часть крови задерживается в расширенных сосудах легких, при этом уменьшается количество крови, притекающей к левому желудочку. Систолический объем крови левого желудочка при вдохе уменьшается, систола

его заканчивается раньше, аортальный клапан поэтому закрывается раньше.

В то же время ударный объем крови правого желудочка увеличивается, его систола удлиняется, легочный клапан закрывается позже, что и приводит к раздвоению 2-го тона.

Патологическое раздвоение 2-го тона вызывают:

- отставание захлопывания аортального клапана (стеноз устья аорты, гипертоническая болезнь);
- отставание захлопывания клапана легочного ствола при повышении давления в малом круге кровообращения (митральный стеноз, хронические обструктивные заболевания легких);
- отставание сокращения одного из желудочков при блокаде ножек пучка Гиса.

1.3. Трехчленный сердечный ритм, обусловленный возникновением патологических звуков. Митральный трехчленный ритм при сужении левого атриовентрикулярного отверстия характеризуется появлением добавочного патологического тона – тона открытия митрального клапана. Этот тон появляется во время диастолы через 0,07-0,13 с после 2-го тона из-за колебания сращенных створок склерозированного митрального клапана при его открытии в начале диастолы. Выслушивается трехчленный ритм, который называется "ритм перепела". Его сравнивают со звуком молота, падающего на наковальню. Митральный трехчленный ритм лучше всего выслушивается на верхушке сердца.

2. «Ритм галопа» – трехчленный ритм, напоминающий ритм скачущей галопом лошади. Третий, дополнительный тон выслушивается при этом или в начале диастолы после 2-го тона (протодиастолический ритм галопа), или в конце диастолы перед 1-м тоном (пресистолический ритм галопа).

2.1. Протодиастолический ритм галопа наблюдается при тяжелых поражениях мышцы сердца (тяжелые миокардиты, кардиосклероз, гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца). Появление 3-го тона в начале диастолы вызывается при этом быстрым расправлением дряблой мышцы желудочка при его пассивном наполнении в начале диастолы. Этот тон возникает через 0,12-0,2 с после 2-го тона и является усиленным физиологическим 3-м тоном.

2.2. Пресистолический ритм галопа обусловлен более сильным сокращением предсердия и снижением тонуса желудочков. Лучше выявляется при замедлении атриовентрикулярной проводимости. Представляет собой усиленный физиологический 4-й тон.

2.3. Мезодиастолический (суммированный) ритм галопа – при тахикардии и выраженной слабости миокарда. Усиливаются 3 и 4-й тоны, сливаются в середине систолы, что имеет неблагоприятное прогностическое значение.

При обычных нормальных условиях кровотока тоны сердца, будучи по существу составными и являясь с физической точки зрения шумами, дают все же акустическое впечатление единого короткого звука.

При патологических состояниях создаются условия для повторных многократных колебаний – для возникновения шумов, воспринимаемых как длительные звуки разнообразного тембра. От тонов сердца эти звуковые феномены отличаются главным образом большей продолжительностью, а также тем, что их начало и конец не бывают столь внезапными, как у тонов сердца.

Основными факторами в механизме образования шумов являются:

1. Ускорение тока крови – при физической нагрузке, гипертиреозе, лихорадке.
2. Изменение свойств и состава самой крови – при анемии.
3. Прохождение крови через суженное отверстие – сужение клапанов сердца.
4. Расширение на пути прохождения тока крови с обратным током крови – регургитационный шум.
5. Частичная внутрисердечная перегородка, препятствующая току крови – сухожильные хорды.

Происхождение шумов, возникающих внутри сердца или внутри сосудов, можно объяснить тремя механизмами, влияющими друг на друга:

1. Превращение слоистого (ламинарного) тока крови в вихревой (турбулентный).
2. Образование вихревых движений в крови.
3. Механизм сильной струи крови, вызванной давлением.

При переходе крови из одной полости сердца в другую или из сердца в крупный сосуд через суженное отверстие при условии достаточной силы сокращений сердца возникают круговороты в движении крови и последовательное колебание стенок соответствующей полости, создающие шум. Чем уже отверстие, тем сильнее шум, но при очень большом сужении, когда ток крови резко уменьшается, шум может исчезнуть. Шум усиливается при увеличении силы сокращений сердца и ослабевает, если сила сокращений уменьшается.

Изменение величины отверстий сердца может зависеть от изменений их клапанного аппарата или от нарушения функции фиброзно-мышечного кольца или папиллярных мышц. Изменения эти могут быть:

- анатомическими или органическими (сморщивание, разрушение, сращение клапанов, необратимые изменения папиллярных мышц клапанов, циркулярных мышц отверстий сердца и т. п.);
- функциональными, неорганическими (колебания тонуса этих мышц связаны с явлениями пареза или спазма).

Ускорение тока крови зависит главным образом от повышения возбудимости и усиления деятельности сердца и наблюдается чаще всего в молодом возрасте, при повышении общей нервной возбудимости, при лихорадочном состоянии, при тиреотоксикозе и т. д. Изменения крови, благоприятствующие возникновению шумов, сводятся к более или менее значительной анемии и связанному с ней разжижению крови и уменьшению ее вязкости. В связи с этим происходит ускорение тока крови с образованием турбулентного потока.

Виды шумов:

1. Экстракардиальные.
2. Интракардиальные:
 - 2.1. Органические – возникают на почве органических патологических изменений в сердце, захватывающих его клапанный аппарат (створки, сухожильные нити, папиллярные мышцы), нарушающих нормальную величину отверстий.
 - 2.2. Неорганические (функциональные) шумы, образующиеся в сердце без видимых анатомических изменений.

Органические шумы

Наблюдаются главным образом при пороках клапанов сердца, а также при врожденных пороках сердца. При всех видах пороков механизм возникновения шумов по существу одинаков: прохождение крови через суженное отверстие. При этом возможны два варианта изменений в области отверстий, соединяющих полости сердца между собой и с магистральными сосудами:

- сужение отверстия, затрудняющее переход крови в следующий отдел (стеноз отверстия);
- невозможность для клапанного аппарата закрыть полностью отверстие для предотвращения обратного тока крови (недостаточность клапана).

При стенозе отверстия шум возникает при прохождении через него крови в обычном естественном направлении. При недостаточности клапанов шум возникает при обратном, противоестественном токе крови через неплотно закрытый клапан – шум регургитации. Поэтому при стенозе отверстия шум слышен во время той фазы деятельности сердца, когда отверстие (клапан) открыто, а при недостаточности клапанов – во время той фазы, при которой отверстие (клапан) должно быть закрыто, но закрыто оно не полностью из-за недостаточности клапанов.

Функциональные шумы

Появляются при анемиях, инфекционных заболеваниях, при нервном возбуждении, эндокринных нарушениях (тиреотоксикоз). Они возникают либо в связи с нарушением питания или иннервации папиллярных мышц или мышечных волокон, окружающих предсердно-желудочковые отверстия, вследствие чего клапан неплотно закрывает соответствующее отверстие, либо в связи с ускорением кровотока (например, анемия, тиреотоксикоз). Функциональные шумы отличаются от органических: своей локализацией (чаще всего на легочной артерии и затем на верхушке); акустическими свойствами (слабые, нежные, дующие); длительностью (короткие); изменчивостью (от физических и психических воздействий, перемены положения тела – обычно усиливаются в горизонтальном положении); преходящим характером (уменьшение и исчезновение по мере улучшения общего состояния, уменьшения малокровия, перехода тиреотоксикоза в эутиреоз, снижения температуры тела и т. п.). Выслушиваются, как правило, во время систолы.

Промежуточное положение между органическими и функциональными шумами занимают шумы относительной и мышечной недостаточности.

Шум относительной недостаточности зависит от значительного увеличения одного из отверстий сердца, вследствие чего нормальные неизменные клапаны не могут его полностью закрыть. Например, систолический шум на верхушке сердца при дилатации левого желудочка и относительной недостаточности митрального клапана.

Шум мышечной недостаточности вызывается: недостаточным сокращением папиллярных мышц, натягивающих створки клапанов, либо понижением тонуса мышечных волокон, окружающих предсердно-желудочковые отверстия.

Условия для развития относительной и мышечной недостаточности клапана часто возникают одновременно. Оба вида недостаточности могут зависеть от тяже-

лого органического повреждения сердечной мышцы или от временного нарушения их функции.

Определив, что наблюдаемое звуковое явление есть шум, исследующий должен установить:

- отношение шума к фазам сердечной деятельности;
- место наилучшего выслушивания и проводимость;
- силу и изменчивость шума;
- характер шума.

Отношение шума к фазам сердечной деятельности

Шумы, появляющиеся в первой малой фазе, называются **систолическими**, т. к. они соответствуют систоле желудочков. Первый тон при этом может сохраниться, но чаще отсутствует. Шум начинается вместе с тоном или вместо него при недостаточности атриовентрикулярных клапанов и после тона с периода опорожнения – при стенозе устья аорты и легочной артерии. Так как изгоняющая сила сердца постепенно падает к концу систолы, то и шум, продолжающийся во время всей систолы, постепенно ослабевает к концу ее.

Систолический шум выслушивается: при сужении устья аорты; при сужении устья легочной артерии; при недостаточности митрального клапана; при недостаточности трехстворчатого клапана; при незаращении Боталлова протока; при открытом межжелудочковом отверстии; при подавляющем большинстве функциональных шумов.

Шум, появляющийся во второй большой паузе, во время диастолы желудочков, называется **диастолическим**. Он выслушивается: при недостаточности клапанов аорты; при недостаточности клапанов легочной артерии; при стенозе левого атриовентрикулярного отверстия; при незаращении Боталлова протока, составляя вторую половину шума.

В развитии диастолических шумов имеется несколько вариантов:

1. Отсутствие преграды между желудочком и соответствующим магистральным сосудом (аорта или легочная артерия) – недостаточность полулунных клапанов – вызывает с самого начала диастолы обратный ток крови под большим давлением из сосуда в желудочек; давление это постепенно уменьшается. Поэтому диастолический шум, вызванный недостаточностью полулунных клапанов, начинается с самого начала диастолы и к концу ее ослабевает.
2. Шум предсердно-желудочкового стеноза (почти всегда левого) имеет несколько разновидностей. Так как давление в малом круге при стенозе митрального клапана резко повышено, то уже в самом начале диастолы может появиться шум, который занимает только начальную часть диастолы – так называемый **протодиастолический** шум. Чаще всего шум при митральном стенозе появляется в конце диастолы и нараста-

ет до первого хлопающего тона – это *пресистолический* шум. Он объясняется систолой гипертрофированного предсердия (при наличии суженного атриовентрикулярного отверстия). Одновременно выслушиваются протодиастолический и пресистолический шумы – при выраженном митральном стенозе, диастолический шум по типу «песочных часов».

Места наилучшего выслушивания и проводимость шумов

Шумы выслушиваются не только в классических местах аускультации тонов сердца, но и на некотором расстоянии от них, особенно по пути кровотока. Лучше всего шумы выслушиваются в точках аускультации тех клапанов, в области которых они образовались. Шумы хорошо проводятся по току крови и в некоторых случаях лучше выслушиваются в отдалении от места их возникновения.

При стенозе устья аорты систолический шум выслушивается во 2-м межреберье справа от грудины и проводится по ходу кровотока на сонные артерии и другие крупные артерии, в яремную ямку и даже на спину на уровне 1-3-го грудных позвонков.

При недостаточности аортального клапана диастолический шум лучше выслушивается не над аортальным клапаном, а у левого края грудины у места прикрепления 3-го реберного хряща (точка Боткина-Эрба) по ходу обратного тока крови из аорты в левый желудочек.

При стенозе митрального клапана диастолический шум выслушивается на верхушке сердца на ограниченном пространстве. При недостаточности митрального клапана систолический шум лучше всего выслушивается на верхушке сердца и проводится в подмышечную область по плотной мышце левого желудочка либо по ходу обратного тока крови из левого желудочка в левое предсердие – во 2-3-м межреберьях слева от грудины.

Сила шумов

Сила шумов бывает различной – от едва уловимых опытным ухом до хорошо слышимых на расстоянии. Некоторые больные слышат сами свои шумы. Сила шума зависит от быстроты тока крови, определяемой силой сердца, и от узости отверстия. Однако между силой шума и тяжестью поражения клапанов прямого отношения нет. Например, при очень большой недостаточности клапанов или при очень резком стенозе отверстия шумов может и не быть. Пороки, не дающие шумов, называются «немыми» или афоническими.

Высота и характер шумов

Редко имеют практическое значение. По характеру различают мягкие, дующие шумы (как органические, так и функциональные) и грубые, пилящие, скребущие (только органические).

Внесердечные шумы

1. *Перикардиальный* шум – «шум трения перикарда», выслушивается при наличии воспалительных явлений в перикарде с отложением фибрина. Характеризуется: или он очень нежен, едва ощутим, или он очень груб, царапает; шум связан с фазами сердечной деятельности, но не точно (из систолы переходит на диастолу и обратно, в систоле он обычно сильнее); почти не обладает проводимостью; изменчив по локализации и по времени; при наклоне вперед, при положении больного на четвереньках и при надавливании стетоскопом шум усиливается.
2. *Экстра- или ложноперикардиальные* (плевроперикардиальные) шумы – связаны с сухим плевритом прилегающих слева к сердцу частей плевры. Сокращение сердца, увеличивая соприкосновение перикарда и плевры, способствует появлению шума трения. Отличием от истинно перикардиального шума является выслушивание его только при глубоком дыхании, усиление во время вдоха и локализация преимущественно у левого края грудины.

Как измерять артериальное давление?

Принцип метода не изменился со времен Николая Сергеевича Короткова.

В 1905 г. врач военно-медицинской академии в Санкт-Петербурге Н. С. Коротков сделал открытие, которым до сих пор пользуется весь медицинский мир. Он предложил простой и надежный метод измерения артериального давления. Суть открытия заключалась в том, «что над артерией, вполне сдавленной (до уничтожения просвета), не выслушивается никаких звуковых явлений, но чуть только через место сдавления начинают проскальзывать первые капли крови, как мы тотчас же слышим ясные хлопающие тоны». Это и есть авторское описание «тонов Короткова».

Как и 90 лет тому назад, для того, чтобы измерить артериальное давление, на плечо накладывают (как бы обворачивая его) надувную резиновую манжетку. Последнюю соединяют с манометром. На плечевую артерию ставят стетоскоп. Манжетку накачивают воздухом так, чтобы она сдавливала артерию до исчезновения тонов Короткова. После этого воздух медленно выпускают. Появление тонов Короткова (I фаза) соответствует верхнему (систолическому), а их исчезновение (V фаза) – нижнему (диастолическому) давлению. Согласно рекомендациям Британского общества по изучению гипертензии (1986 г.), сначала следует определить систолическое давление, не пользуясь стетоскопом, а только отмечая, при каком давлении исчезает пульс на *a. radialis*. После этого накачать манжетку на 20-30 мм рт. ст. выше найденного уровня и уже аускультативно определить систолическое и диастолическое давление по тонам Короткова.

Техника измерения артериального давления

Данные советы относительно техники измерения артериального давления взяты из рекомендаций Британского общества по изучению гипертензии (1985 г.).

При некоторых состояниях тоны Короткова при аускультации *a. radialis* полностью не исчезают. Это может наблюдаться у детей, беременных женщин, при анемии,

у лиц пожилого возраста (надо убедиться в том, что это не погрешность замеров, т. е. не связано со слишком сильным надавливанием стетоскопом на плечевую артерию). В подобных случаях с целью определения диастолического давления ориентируются не на V, а на IV фазу, когда тоны Короткова только начинают ослабевать (становятся приглушенными). Определять диастолическое давление у беременных женщин вообще необходимо только таким способом.

Что делать, когда тоны Короткова слабые? Чтобы усилить звучность тонов Короткова рекомендуют такие приемы. Пациента просят 10 раз сжать руку в кулак, чтобы вызвать местную вазодилатацию, и/или поднять руку на несколько секунд вверх, чтобы увеличить венозный отток.

Длина манжетки

12 см и более – для детей до 5 лет.

23 см – стандартная промышленная поставка.

35 см – для лиц с нормальными и худыми руками.

Рекомендуется для рутинного использования.

42 см – для лиц с мускулистыми или толстыми руками.

Приведенные рекомендации относительно длины манжетки также взяты из документов Британского общества по борьбе с гипертензией (1986 г.). Надувная резиновая манжетка должна обхватывать все плечо (во всяком случае, не меньше, чем 80% от его окружности). Когда измеряют артериальное давление, манжетку следует накладывать таким образом, чтобы ее центр совпадал с *a. brachialis*. Нижний край манжетки должен быть на 2-3 см выше локтевой ямки, чтобы избежать контакта со стетоскопом.

Принятая в США ширина манжетки составляет 12 см. Для большинства взрослых лучше брать манжетку, ширина которой равняется 15 см. Ширина манжетки должна составлять не меньше, чем 40% окружности плеча обследуемого. Для лиц с чрезмерным весом лучше использовать манжетку, которой измеряют артериальное давление на бедре размером 15×36-42 см (Каплан, 1994 г.).

**Практические рекомендации
по измерению артериального давления
(Медицинская школа штата Вирджиния, США)**

Человек, которому будет измеряться артериальное давление, должен быть проинформирован о необходимости воздержаться от курения и не употреблять напитки, содержащие кофеин (кофе, чай, и т. д.) хотя бы на протяжении 30 мин. перед измерением давления. Перед тем, как измерить давление, нужно избегать каких-либо адреностимуляторов (например, капель в нос с эфедрином), глазных капель для расширения зрачка. Не рекомендуются физические нагрузки на протяжении часа перед проверкой артериального давления.

Давление обычно проверяют в сидячем положении. Перед измерением артериального давления человек должен отдохнуть на протяжении хотя бы 5 мин. Посидеть, например, в удобном положении, имея возможность опереться на спинку стула.

На приеме в поликлинике артериальное давление нужно измерить не меньше, чем два раза, с промежутком как минимум в 2 мин. Если результаты отличаются один от другого больше, чем на 5 мм рт. ст., нужно повторять измерения до тех пор, пока результаты двух последовательных измерений практически не будут отличаться друг от друга.

1. Человек, которому измеряют артериальное давление, должен находиться в спокойном (расслабленном) состоянии. Рука, на которой измеряют артериальное давление, должна на что-нибудь опираться. Нужно удостовериться в том, что одежда не сдавливает руку.
2. Манжетка должна находиться на уровне сердца. Если окружность плеча превышает 33 см, нужно взять манжетку большего размера (длиной 42 см).
3. Столбик ртути должен находиться в строго вертикальном положении. Манжетку нужно накачать до исчезновения пульса на *a. radialis*. Воздух нужно выпускать медленно (2-3 мм/с). С появлением тонов Короткова регистрируют систолическое, а с их исчезновением – диастолическое давление (с точностью до 2 мм рт. ст.).

Артериальную гипертензию диагностируют тогда, когда повышенные цифры артериального давления были получены как минимум в течение трех осмотров больного с промежутком хотя бы в неделю (разве что было зафиксировано систолическое давление > 210 мм рт. ст., а диастолическое давление > 120 мм рт. ст.). Конечно, речь идет о первичной диагностике артериальной гипертензии в условиях поликлиники, а не о ситуации, когда больной впервые попадает в больницу с гипертоническим кризом.

Когда нужно проверять давление на двух руках? Обследуя больного первый раз, нужно проверить давление на двух руках. Если цифры не совпадают, что случается редко, для последующих измерений используют ту руку, на которой давление было выше. Если при повторных измерениях давления на обеих руках цифры отличаются больше, чем на 20 мм рт. ст. для систолического и 10 мм рт. ст. для диастолического давления, рекомендуется проверить давление одновременно на двух руках. Одновременные измерения на обеих руках показаны также тогда, когда есть подозрение на коарктацию аорты или на другие локальные анатомические аномалии.

У больных, которые принимают гипотензивные средства, необходимо проверять артериальное давление в конце периода действия лекарства, т. е. перед очередным приемом препарата.

У людей старше 65 лет, больных диабетом, а также у тех, кто принимает гипотензивные препараты, необходимо проверять артериальное давление также в положении стоя (с учетом вероятности развития ортостатической гипотензии). При этом давление нужно проверить сразу же после перехода в вертикальное положение, а затем повторно через 2 мин. Когда человек стоит, то в большинстве случаев систолическое давление снижается, а диастолическое – повышается на несколько мм рт. ст. по сравнению с давлением в положении сидя. У людей пожилого возраста возможно падение систолического давления на 20 мм рт. ст. и больше. Именно поэтому проверка артериального давления в положении стоя крайне важна перед тем, как назначить гипотензивные препараты пациентам пожилого возраста.

Классификация уровня АД (доклад ВОЗ/МОГ, 1999 г.)		
Категория	САД	ДАД
Оптимальное	<120	<80
Нормальное	<130	<85
Повышенное нормальное	130-139	85-89
Степень I (мягкая)	140-159	90-99
Подгруппа: пограничная	140-149	90-94
Степень II (умеренная)	160-179	100-109
Степень III (тяжелая)	>180	>110
Изолированная систолическая гипертензия	>140	<90
Подгруппа: пограничная	140-149	<90

Примечание. Если САД и ДАД находятся в разных категориях, присваивается более высокая категория.

У молодых людей (до 30 лет) с повышенным давлением необходимо проверить также давление на ногах для того, чтобы исключить диагноз коарктации аорты. Для этого используют специальную манжетку размером 15-18 на 36-42 см. Стетоскоп прикладывают к артерии в подколенной ямке. В норме давление на бедре должно быть выше, чем на плече.

Как правильно записать результаты измерений? Во-первых, записывают полученные цифры систолического и диастолического давлений. Здесь уместно еще раз напомнить о том, что уровень артериального давления рекомендуется фиксировать с точностью до 2 мм рт. ст., не «округляя» цифры, как это иногда делается, до ближайших 5 или 10 мм рт. ст. Необходимо также указать положение больного во время проверки давления, на какой руке было измерено давление и какую манжетку при этом использовали. Например, АД = 140/90 мм рт. ст., в сидячем положении, на правой руке, с использованием стандартной манжетки для взрослых.

И, наконец, последнее. Сегодня позиции ВОЗ и Международного общества по гипертензии (МОГ), которые были обнародованы в феврале 1999 г., таковы: гипертензия определяется как уровень систолического АД более 140 мм рт. ст., диастолического – более 90 мм рт. ст. у лиц, не принимающих антигипертензивных препаратов. В качестве критерия диагностики и эффективности лечения следует в равной мере использовать уровни систолического и диастолического АД.

В современной классификации устранены понятия о формах артериальной гипертензии (мягкой, умеренной, тяжелой) как часто не соответствующих долгосрочному прогнозу. Введено понятие «степень» артериальной гипертензии, отражающее именно уровень повышения АД, вместо понятия «стадия», которое подразумевает прогрессирование состояния во времени. Установление «истинной» степени повышения АД возможно при впервые выявленной или нелеченной АГ.

Миокард

Миокард желудочков образуют взаимосвязанные волокна, функционально идентичные волокнам скелетной мышцы: те и другие состоят из многочисленных поперечно исчерченных нитей миофибрилл, простирающихся во всю длину волокна. Миофибриллы образованы сократительными белками (актин и миозин), организованными в виде микрофиламентов. До 25-30% массы сердечной мышцы приходится на митохондрии, расположенные вблизи сократительных нитей. Это облегчает перенос АТФ из места синтеза к месту потребления.

Энергообмен миокарда протекает почти исключительно в аэробных условиях. Анаэробный путь реализуется только в экстремальных ситуациях (дефицит кислорода).

Регуляция метаболизма миокарда в покое и при нагрузке

Сердечная мышца в норме отличается высокой активностью реакций лимоннокислого цикла и β -окисления жирных кислот. Активность гликолитических процессов низка.

Энергетическими субстратами в сердечной мышце служат в равной мере глюкоза и жирные кислоты (около 1/3 приходится на долю каждого из них в общем энергетическом балансе). Примерно такую же роль играет в сердечной мышце лактат и меньшую кетоновые тела (для сравнения: скелетная мышца в покое обеспечивает свои энергетические потребности на 95% за счет окисления глюкозы, остальное за счет жирных кислот).

Независимо от энергетического субстрата, источником энергии, непосредственно обеспечивающим сокращение, является АТФ, расщепляющийся на АДФ и неорганический фосфат с высвобождением энергии. Эта реакция протекает на миофибрилле и катализируется миозином. Восстановление АДФ в АТФ (рефосфорилирование) обеспечивается креатинкиназой (К.Ф.2.7.3.2), источником фосфата служит креатинфосфат, который, отдавая остаток фосфорной кислоты на АДФ, превращается в креатин. Рефосфорилиро-

вание креатина обеспечивается за счет АТФ в митохондриях. Процесс катализирует креатинкиназа, около 45% которой локализуется на внутренней стороне наружной мембраны митохондрий, а около 20% связано с миофибриллами.

Существует три изоформы креатинкиназы ММ-, МВ- и ВВ-формы. Две последние при повреждении сердечной мышцы могут оказаться в кровотоке, что используется в диагностике.

При интенсивной нагрузке растет доля потребляемого сердечной мышцей лактата, а использование других субстратов снижается.

Обмен веществ в сердечной мышце при гипоксии

Дефицит кислорода приводит к интенсификации анаэробного гликолиза (активируется фосфофруктокиназой лимитирующий энзим процесса), что сопровождается накоплением молочной кислоты, дальнейшее превращение которой требует притока кислорода. Активируется фосфоорилаза, что ускоряет гликогенолиз и вызывает быстрое исчезновение запасов гликогена. В итоге снижается содержание АТФ и креатинфосфата. При дальнейшем нарастании явлений митохондрии кардиоцитов набухают, расширяются митохондриальные кристы и могут происходить разрывы митохондриальной мембраны.

Полная ишемия сердечной мышцы – следствие тромбоза или эмболии коронарного сосуда – приводит к инфаркту миокарда. Быстро интенсифицируются процессы гликолиза (эффект катехоламинов, реализуемый через ускорение синтеза цАМФ с последующей активацией протеинкиназы и фосфоорилазы. Накапливается молочная кислота. Развитие внутриклеточного ацидоза в зоне инфаркта примерно через 30 мин от наступления ишемии нормализует гликолиз. Падает уровень АТФ и фосфокреатина, следствие этого дефицит энергии и снижение сократимости. Ацидоз приводит и к высвобождению связанных кальций-ионов, что также способствует снижению сократимости. Содержание АТФ и фосфокреатина падает и вне зоны инфаркта.

Замедляется в миокарде синтез белков и РНК. В период рубцевания активируются эти процессы, а также процессы основного пути превращения углеводов и окислительной ветви пентозофосфатного пути. Это обусловливается активацией ключевых энзимов глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и 6-фосфоглюконатдегидрогеназы. Ускоряется накопление НАДФ Н⁺ – источника протонов водорода для синтетических процессов. Однако полная нормализация метаболизма наступает медленно.

Биохимические аспекты диагностики инфаркта миокарда

Абсолютное большинство случаев инфаркта миокарда сопровождается ростом содержания в крови креатинкиназы, АСТ и ЛДГ. Степень гиперферментемии лишь относительно коррелирует с тяжестью поражения и обширностью инфаркта миокарда, поэтому ее прогностическое значение невелико. Вместе с тем вторичный рост ферментемии после периода нормализации указывает на расширение зоны инфаркта или на развитие сердечной недостаточности с отеками (в последнем случае не повышается активность креатинкиназы).

В то время, как при стенокардии уровень упоминаемых ферментов в крови не повышается, даже при небольшом инфаркте миокарда в крови наблюдается рост активности АЛТ (застойные явления в печени, обусловленные правосторонней сердечной недостаточностью).

Из трех изоферментов креатинкиназы ММ-форма обнаруживается в плазме здорового человека (ее источник – миокард и скелетная мускулатура). Появление в крови МВ-формы – наиболее ранний признак повреждения сердечной мышцы – является специфическим маркером инфаркта миокарда.

Из неферментативных маркеров инфаркта миокарда можно назвать реактанты острой фазы и миоглобин (белок мышечной ткани, кумулирующий кислород в мышце). Появление миоглобина в крови и моче в количествах, доступных обнаружению рутинными методами (иммуноферментный и радиоиммунный методы обнаруживают миоглобин в норме), – признак деструкции сердечной мышцы. Определение миоглобина в плазме может служить критерием обширности повреждений, характеризовать динамику процесса и эффективность терапии.

Нормальные значения

1. АСТ – 30-40 нмоль/(с.л) сыворотки.
 2. АЛТ – 30-420 нмоль/(с.л) или 225 Е/л сыворотки (определения при 30° С)
 3. Креатинкиназа (сумма) – от 0 до 100 нмоль/(с.л) сыворотки.
 4. ЛДГ (сумма) – у взрослых до 3200 нмоль/(с.л) сыворотки. При инфаркте миокарда растет преимущественно уровень ЛДГ₁ и ЛДГ₂, на долю которых приходится до 80% от суммы всех изоэнзимов ЛДГ.
 5. Миоглобин (радиоиммунный метод) – 8,1-34,5 нг/мл.
- В выборе времени отбора проб крови и в оценке результатов анализа помогут ориентироваться данные, приведенные в табл. 12.

Атеросклероз (осложненный холестериноз)

Все патологические состояния, при которых изменяется содержание холестерина в организме, крови или других тканях, объединяют в три группы: первая характеризуется изменением содержания холестерина главным образом в плазме и тканях с медленным обменом (брадитрофные ткани), вторая – включает все виды гипо- и гиперхолестеролемий (первичные, наследуемые и приобретенные формы), к третьей относятся болезни депонирования, проявляющиеся локальным накоплением холестерина и его производных в разных клетках и тканях.

Согласно классификации Ю. М. Лопухина, А. И. Арчакова и Ю. А. Владимирова (1983) перечисленные типы нарушений обмена холестерина включают ряд подгрупп.

Тип I

(изменения содержания холестерина в организме)

1. Холестериноз: а) неосложненный (физиологическое старение, старость, естественная смерть) – накопление холестерина в мембранах клеток в связи с уменьшением стероидогенеза; б) осложненный атеросклероз в форме ИБС, ишемии мозга, ишемии конечностей, ишемии органов и тканей, дегенерации брадитрофных структур (катаракта, остеохондроз и др.), связанной с уменьшением желчегенеза;
2. Холестериновые дефициты: а) злокачественные новообразования – гипохолестеринемия, низкое содержание холестерина в плазматических мембранах клеток; б) вирусные инфекции – гипохолестеринемия, повышенная проницаемость мембран для вирусов.

Таблица 12

Динамика активности ферментов плазмы крови при инфаркте миокарда (время от момента появления инфаркта)

Фермент	Начало нарастания, ч	Достижение максимума	Длительность повышения, дней
Креатинкиназа (сумма)	4-8	24-48	3-5
АСТ	6-8	24-48	4-6
ЛДГ (сумма)	12-25	48-72	7-12

Примечание. Уровень АЛТ увеличивается при вторичном поражении печени.

Тип II (изменения холестеремии)

1. Первичные (наследственные) гиперхолестеремии: а) семейная гиперхолестеремия с ранним атеросклерозом и ксантоматозом и уменьшением желчегенеза; причина – дефект рецепторов ЛПНП; б) семейная гиперлипидемия типа III с теми же признаками, обусловленными нарушением желчегенеза и транспорта – появление флотирующих ЛПОНП; в) семейный дефицит ЛХАТ проявляется ранним атеросклерозом и нефропатией, вызванной дефектом желчегенеза.
2. Первичные (наследственные) гипохолестеремии: а) семейная абетапопротеинемия, характеризующаяся стеатореей, пигментным ретинитом, атаксией, акантоцитозом, отсутствием ЛПНП, снижением желчегенеза; б) семейная гипобетапопротеинемия – атеросклероз отсутствует, характерны долгожительство и снижение ЛПНП; в) семейный дефицит ЛПНП (болезнь Тэнжи) – накопление эфиров холестерина в ретикулоэндотелиальной системе, миндалинах, отсутствие атеросклероза, ЛПВП и желчегенез снижены.
3. Вторичные приобретенные гиперхолестеремии: а) механические желтухи (вне- и внутрипеченочный холестаза), характеризуется появлением ЛПНП-Х, накоплением желчных кислот, прекращением секреции желчи в кишечник; б) первичный билиарный цирроз печени – появление ЛПНП-Х, накопление желчных кислот, акантоцитоз, ксантоматоз, прекращение секреции желчи в кишечник; в) сахарный диабет – гиперлипопротеинемия IIa, IV или V типа, дефект рецепторов ЛПНП; г) гипотиреоз – гиперлипопротеинемия IIa, IIb IV или V типов, нарушение рецепторов ЛПНП; д) нефроз – гиперлипопротеинемия IIa, IIb типов, усиление синтеза ЛПНП и ЛПОНП; е) гиперглобулинемия (системная красная волчанка, миеломная болезнь, лимфосаркома) – триглицеридемия, транзиторная гиперхолестеремия, появление β -ЛПОНП; ж) синдром Кушинга, кортикостероидная терапия → гиперхолестеремия; з) гепатома – гиперхолестеремия, предположительно связанная с уменьшением желчегенеза; и) отравление ДДТ или другими хлорорганическими соединениями – гиперальфахолестеремия; к) беременность – гиперхолестеремия физиологическая, предположительно вызываемая усиленным всасыванием холестерина, угнетены активность ЛХАТ и желчегенез.
4. Вторичные (приобретенные) гипохолестеринемии: а) паренхиматозные гепатиты – уменьшение эфиров холестерина в плазме, шиповидные эритроциты, угнетение активности ЛХАТ и желчегенеза; б) первичные анемии – глубокая гипохолестеремия; в) гипертиреоз – умеренная гипохолестеремия, замедление атеросклеротического процесса, усиленное 7α -гидроксилирование.

Тип III (накопление холестерина в отдельных органах и тканях)

1. Первичные (наследственные) болезни депонирования: а) болезнь Вольмана (первичный семейный ксантоматоз) – накопление эфиров холестерина и триглицеридов во всех органах и тканях, кальциноз надпочечников, ранняя смерть, дефицит лизосомной холестеролэстеразы; б) болезнь накопления эфиров холестерина – накопление эфиров холестерина в печени, ранний атеросклероз, увеличение ЛПНП, снижение ЛПВП, повышенная всасываемость растительных стероидов; в) β -ситостеринемия и ксантоматоз – туберозный, кожный и сухожильный ксантоматоз, нарушен синтез желчных кислот (дефект 2,6-гидроксилазы); г) церебросухожильный ксантоматоз (синдром Ван-Богарта) – накопление в ЦНС и плазме 5α -холестанола, катаракта, атаксия, деменция, сухожильный ксантоматоз, дефицит арилсульфатаз; д) метароматическая лейкодистрофия (сульфатидоз Гринфильд-Шольца) – демиелинизация белого вещества мозга и мозжечка с накоплением сульфата холестерина, увеличен синтез холестерина; е) ожирение (депонирование холестерина в адипоцитах, нарушение желчегенеза и транспорта желчных кислот).
2. Вторичные (приобретенные) болезни депонирования: а) холестериновая желчнокаменная болезнь (холелитиаз) – образование холестероловых камней в желчном пузыре и желчевыводящих путях; б) наружный экссудативный ретинит (болезнь Коутса) – накопление в сетчатке холестерина и его эфиров; в) эозинофильная ксантоматозная гранулема – экзофтальм, гранулематозный холестероловый ксантоматоз кожи и костей; г) рассеянный склероз – накопление эфиров холестерина в склеротических бляшках мозга; д) сфингомиэлиновый липоидоз (болезнь Ниманна-Пика) – накопление в мозге сфингомиэлина и холестерина.

Роль гиперхолестеремии в возникновении атеросклероза подтверждается следующими данными:

1. У обезьян можно вызвать повреждения коронарных артерий, сходные с таковыми у человека, кормлением рационом, который вызывает рост уровня холестерина особенно во фракции ЛПНП. После отмены рациона следует регрессия изменений.
2. Холестерол атеросклеротической бляшки происходит из плазмы, транспортируется в стенку артерий ЛПНП и ЛПОНП, т. е. липопротеинами, содержащими апо-В.
3. Экспериментальная гиперхолестеремия у обезьян ведет к повреждению артерий и способствует развитию атеросклеротических бляшек в участках, подверженных поверхностным повреждениям (видимо, за счет торможения репаративных процессов).
4. Стимулируя пролиферацию культуры гладкомышечных клеток с помощью ЛПНП, наблюдают развитие атеросклеротических изменений.

5. У разных популяций людей на секции выявляется зависимость между частотой возникновения ИБС, выраженностью атеросклеротических поражений сосудов и концентрацией холестерина. В популяциях с содержанием холестерина ниже 5,2 ммоль/л ИБС как причина смерти не встречается (например, у японцев).
6. У больных с семейной гиперхолестеремией заболеваемость ИБС резко повышена.
7. Диетическое и лекарственное снижение уровня холестерина в крови положительно влияет на частоту инфарктов.

К факторам риска относят повышенное артериальное (особенно диастолическое) давление, курение, гипертриглицеридемию, стрессы различного происхождения. Всех людей можно разделить по чувствительности к факторам риска на три группы:

1. Лица с низким содержанием холестерина (ниже 5,2 ммоль/л) и малой частотой ИБС устойчивы к этим факторам – это больные с семейным дефицитом ЛПНП, наследственной гипобетапопротеинемией. У этих больных даже полное отсутствие антириска фактора (ЛПВП) не ведет к атеросклеротической ИБС.
2. Для лиц с концентрацией холестерина от 5,2 до 9,0 ммоль/л (основная масса населения) в возникновении атеросклеротических изменений решающее значение имеет действие факторов риска. Особенно велико значение коэффициента атерогенности – отношение суммарного количества холестерина в атерогенных липопротеинах (ЛПНП и ЛПОНП) к его количеству в антиатерогенных (ЛПВП). Высокая концентрация холестерина в ЛПНП при низком содержании его в ЛПВП – особенно плохой прогностический признак.
3. К третьей группе относятся лица, количество холестерина в плазме которых выше 9,0 ммоль/л. Как правило, это больные ИБС с почти стопроцентной частотой атеросклеротических изменений. Действие антириска факторов у них несущественно.

Молекулярные механизмы атеросклероза

Пусковой механизм – проникновение липопротеидов или продуктов их деградации, богатых холестерином или его эфирами, в субэндотелиальное пространство: частицы с массой до 40 кДа проникают через межэндотелиальные щели, более крупные – путем микропиноцитоза. Сокращение сосудов, провоцируемое компонентами табачного дыма, биоактивными аминами (катехоламины, серотонин), брадикининами, холестерином, ведет к расширению щелей. При атеросклерозе щели настолько увеличены, что через них могут проникать ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП (в порядке убывания проникающей способности).

В неповрежденную стенку аорты ЛПНП проникают медленнее, чем в поврежденную. Повреждающими агентами могут служить многие лекарственные веще-

ства, никотин, микробные токсины, протеазы и липазы, кинины, гистамин. Скорость проникновения растет с увеличением холестеремии, значения положительного заряда ЛПНП, с накоплением в стенке протеогликанов (они способны адсорбировать ЛПНП и ЛПОНП). Допускается существование на поверхности эндотелия особого механизма гидролиза эфиров холестерина с последующей диффузией свободного холестерина в субэндотелий. Поверхность эндотелия может гидролизовать хиломикроны с образованием ремантантов, обогащенных холестерином, которые способны проникать в субэндотелий. Существенную роль в проникновении играют и гемодинамические факторы: повышенное внутрисосудистое давление, турбулентные потоки (бляшки чаще образуются в устьях сосудов).

Важное звено атеросклероза – пролиферация гладкомышечных клеток, которую инициирует холестерин из ЛПНП. Параллельно происходит пролиферация эндотелиоцитов, активируется синтез коллагена и эластина.

Морфологические и химические изменения в зоне повышенного содержания холестерина рассматривают (одна из гипотез) как следствие мобилизации защитных сил организма, направленных на защиту от опасного увеличения уровня холестерина в плазматической мембране.

Физиологический уровень активности клетки определяется в значительной степени уровнем микровязкости ее мембраны. Рецепция миоцитами ЛПНП усиливает внутриклеточную этерификацию холестерина, подавляет его синтез, увеличивая синтез фосфолипидов и жирных кислот. При дополнительном поступлении экзогенного холестерина, что ведет к росту микровязкости мембран, повышаются эндоцитоз и этерификация холестерина, что отодвигает гибель клетки во времени.

Если включаются экзогенные (по отношению к клетке) механизмы устранения избытка холестерина в мембране (например, с помощью ЛПВП, апопротеинов ЛПВП или апопротеин-фосфолипидных комплексов) то клетка может вернуться к исходному состоянию. Если этот механизм не эффективен, то клетка начинает синтезировать новый мембранный бислой и делиться, восстанавливая таким путем нормальную микровязкость плазматической мембраны. При дальнейшем поступлении холестерина миоциты, переполненные линолеатом холестерина, превращаются в пенные клетки и резорбируются. Другим источником пенистых клеток в атеросклеротических бляшках служат гистиоциты.

Итак, атеросклероз – осложнение холестериноза сосудистой стенки. Накопление холестерина – первичный процесс, которому благоприятствуют две группы факторов: 1) способствующие проникновению холестерина и 2) способствующие образованию и росту бляшки. Осложненные поражения характеризуются развитием воспалительных, дегенеративных и некротических изменений в фиброзных бляшках (рост соединительной ткани, увеличение размеров бляшки,

утолщение интимы, образование изъязвлений с выходом детрита в кровоток, геморрагии в бляшку, возникновение тромбов, кальциноз и облитерация просвета в мелких сосудах).

В появлении ишемического синдрома играет роль и поражение клеток крови. Рост содержания холестерина в мембране эритроцитов изменяет ее физико-химические свойства, нарушает функцию мембраносвязанных ферментов. Пропорционально росту холестерина/фосфолипидного индекса увеличивается микровязкость и скорость агрегации эритроцитов, снижается активность Na^+ - K^+ -АТФаз, увеличиваются размеры клеток, падает их деформируемость и ухудшаются реологические свойства.

Накапливают холестерин и тромбоциты, что повышает ригидность плазматических мембран и агрегационную активность. То же относится и к лимфоцитам.

Нарушение реологических свойств клеток крови наряду с изменением микрососудов при холестеринозе ведет к нарушению микроциркуляции, обуславливая ишемию.

Лабораторно:

1. Нормальное содержание холестерина – 5,5-7,22 ммоль/л плазмы (на долю этерифицированного приходится 70%).
2. Количество холестерина в составе ЛПВП изменяется пропорционально возрасту от 0,9 до 1,9 ммоль/л плазмы, снижение ниже 0,9 – риск развития атеросклероза, повышение – положительный признак.
3. Индекс атерогенности (отношение суммарного содержания холестерина в ЛПНП и ЛПОНП к его содержанию в ЛПВП) определяется по формуле:

$$\text{ИА} = (\text{Об ХЛ} - \text{ХЛ ЛПВП}) / \text{ХЛ ЛПВП},$$

где ИА – индекс атерогенности, ОбХЛ – общее содержание холестерина в крови, ХЛ ЛПВП – его содержание во фракции ЛПВП.

Нормальное значение ИА у новорожденных до 1,0, в 20-30 лет – от 2 до 2,8, старше 30 у лиц без признаков атеросклероза – 3,0-3,5, у больных атеросклерозом – выше 4,0, иногда до 5,0-6,0.

4. Содержание ЛПНП в норме – 2,1-4,0; ЛПОНП – 1,3-2,0; ЛПВП – 0,2-0,25 г/л плазмы крови. Увеличение содержания ЛПНП или ЛПОНП косвенно указывает на возможность развития атеросклероза, снижение концентрации ЛПВП указывает на то же.
5. Отношение суммарного содержания холестерина к сумме фосфолипидов в норме – около 1,0, при атеросклерозе вне обострений увеличено до 1,5, при наличии обострений – до 1,7-1,9 г/л плазмы.

Шок

Шок – острое гемодинамическое нарушение – ведет к снижению кровоснабжения тканей, следовательно, к гипоксии. Характеризуется гиповолемией, гипотонией, гипоксией и нарушениями метаболизма, свойственными кислородной недостаточности.

Кардиогенный шок начинается с острой сердечной недостаточности (инфаркт миокарда, миокардиты, острая функциональная недостаточность миокарда, терминальные стадии хронической недостаточности миокарда или острые препятствия наполнению сердца).

Гиповолемический шок связан с резкими изменениями объема водных сегментов, вызванными:

- кровопотерей (открытое, портальное и внутриполостное кровотечение, которое приводит к геморрагическому шоку);
- потерей жидкости и электролитов экстраренально (при диарее, рвоте, массивных отеках, ликвидации массивных трансудатов путем пункции) и ренально (диабетическая кома, несахарный диабет, нефропатии);
- потерей плазмы (ожог на большой поверхности – ожоговый шок, локальные отморожения, травматический шок, синдром раздавливания);
- механическими нарушениями обратного кровотока (тромбоз воротной вены, массивная легочная эмболия, сдавление нижней полой вены).

Сосудисто-периферический шок объединяет все виды различного по происхождению шока, при которых ведущим компонентом являются:

- поражения периферических сосудов с остановкой кровотока;
- септический процесс, вызванный грамположительными или грамотрицательными микроорганизмами (сальмонеллезная инфекция, кишечная палочка и др.);
- анафилактический – как результат реакции антиген-антитело, сопровождающейся высвобождением больших количеств гистамина, гепарина и активацией системы кининов (гетерогемотрансфузия, введение чужеродной сыворотки, повышенная чувствительность к лекарственным веществам);
- нейрогенный – обуславливается параличом бульбарных центров и снижением артериовенозного тонуса (повреждения головного мозга, инсульты, действие барбитуратов или наркотиков).

Независимо от происхождения все виды шока ведут к снижению минутного объема сердца (исключение – гипердинамический септический шок), гипотонии и гипоксии. Барорецепторы в ответ на гипотензию обуславливают рост содержания катехоламинов. Вызываемое ими сужение сосудов может компенсировать до 30% кровопотери.

Нарастающее снижение объема циркулирующей жидкости ведет к дальнейшему падению минутного объема и ухудшению коронарного кровотока. В результате прогрессирующего ухудшения работы сердца падает артериальное давление. В итоге положительная обратная связь ведет к декомпенсации шокового состояния.

Наряду с микроциркуляцией страдает и макроциркуляция. Эффект избытка катехоламинов и симпати-

ческих медиаторов на гладкие мышцы пре- и посткапиллярных сфинктеров приводит к сужению сосудов в капиллярных областях, испытывающих воздействие гиповолемии. Это обеспечивает 20-процентную компенсацию потери объема циркулирующей жидкости. При наступлении декомпенсации в связи с нарастающей гипоксией развивается ацидоз, который вызывает дилатацию прекапиллярных сфинктеров и, как следствие, – стаз в капиллярах и последующий выход воды в интерстициальное пространство. Растет вязкость крови, ускоряется агрегация эритроцитов и тромбоцитов, выход тромбоцитарных и эритроцитарных факторов гемокоагуляции, следствие чего – активация тромбообразования до степени, достаточной для развития ДВС крови. Нарастающее потребление факторов свертывания вызывает вторичную кровоточивость, а образующиеся при ДВС сгустки крови усугубляют гипоксию.

Схематически причинно-следственная связь между макро- и микроциркуляцией при всех видах шока представлена ниже (см. схему).

Итак, нарушения микроциркуляции – следствие расстройств гемодинамики – через гипоксию усугубляют первично возникающие дефекты макроциркуляции.

Метаболические нарушения при шоке. Первичная причина процессов, сопровождающих или провоцирующих шок, – недостаточность кислорода, ведущая к дефициту энергии, кумулированной в форме АТФ. Значительный дефицит энергии может явиться и причиной необратимых изменений метаболизма при шоке. В этих условиях все другие процессы могут рассматри-

ваться как направленные на устранение гипоксии или ее частичную компенсацию.

Из компенсаторных реакций упомянем усиленное высвобождение из гипоталамических ядер кортиколиберина, под влиянием которого из аденогипофиза высвобождается АКТГ (кортикотропин), стимулирующий продукцию кортикостероидов, в первую очередь – кортизола.

В *гепатоцитах* кортизол индуцирует синтез ферментов глюконеогенеза, что ведет к росту гликемии. Повышение уровня глюкозы в крови инициирует усиленный выброс инсулина, стимулирующего синтез гликогена.

В *мышечных клетках, остеоцитах, лимфоцитах и фибробластах* кортизол угнетает протеиногенез и высвобождающиеся в результате протеолиза аминокислоты поступают в гепатоциты, где используются как субстрат глюконеогенеза.

В *адипоцитах* кортизол стимулирует липолиз.

В итоге под действием кортизола усиливается протеолиз и липолиз, ускоряется синтез глюкозы *de novo* из продуктов распада, а организм обогащается мобильным энергетическим субстратом.

Очень быстро под действием стресс-агента ускоряется выброс катехоламинов, стимулирующих распад гликогена в печени с высвобождением глюкозы в кровоток. Активируется и липолиз, что способствует высвобождению жирных кислот. Следовательно, и катехоламины повышают уровень мобильных энергетических субстратов.

Иницирующее воздействие

(гиповолемия, острая сердечная недостаточность или нарушения в периферических сосудах)

↓

(Г и п о т о н и я)

↓

Гипоксия

↓

Лактацидоз

↓

Дилатация прекапиллярных сфинктеров

↓

Стаз в капиллярах. Выход жидкости во внесосудистое пространство, рост вязкости крови

↓

Агрегация эритроцитов и тромбоцитов, образование микротромбов

↓

Нарушение микроциркуляции, нарастание гипоксии, начало альтерации

↓

Нарастание гипоксии (цикл замыкается)

↓

Гиперкатехоламинемия

↓

Усиление эффекта иницирующих воздействий → замыкание порочного круга

Недостаточность кислорода, вызвавшая эти компенсаторные реакции, ограничивает скорость аэробных метаболических процессов в связи с чем глюкоза распадается преимущественно по анаэробному пути с накоплением лактата. Усиленный распад жирных кислот ведет к накоплению ацетил-КоА и кетоновых тел.

Концентрация лактата увеличивается вначале в клетках, затем и в интерстициальном пространстве в результате чего падает емкость буферных систем и развивается метаболический ацидоз (лактат-ацидоз). Со снижением рН растет проницаемость капилляров, изменяется структура и функции мембран. В частности, падает трансмембранный потенциал (с 70 до 50 мВ), что вызывает выход жидкости и ионов в интерстициальное пространство. Нарушается в силу дефицита АТФ активный транспорт – в частности, усиливается выход калия и развивается гиперкалиемия перераспределения. Лабильность клеточных мембран, особенно лизосомальных, сопровождается высвобождением гидролаз. Эти ферменты, активируясь в кислой среде, гидролизуют белки и липопротеиды, вызывая некротические изменения клетки и, как следствие, выход трансаминаз, фосфатаз и лактатдегидрогеназы, а при глубоких повреждениях – глутаматдегидрогеназы и митохондриального изоэнзима – глутамат-оксалоацетат-трансаминазы.

В первые минуты шока все эти изменения как бы скрыты из-за нарушений микроциркуляции и в связи со способностью интерстициальных элементов связывать ионы, в том числе и H^+ -ионы. Проникновение продуктов метаболизма гипоксических тканей в общий кровоток происходит при восстановлении кровообращения в гипоксических областях вследствие частичной компенсации нарушений в макроциркуляции или под влиянием терапевтических процедур (переливание крови или ее заместителей). В связи с этим такие процедуры могут не принести успеха, так как жидкость уходит в интерстиций, способствуя высвобождению связанных там метаболитов, что может утяжелить состояние.

Таким образом, метаболические нарушения при шоке обратимы до наступления глубокой и обширной гипоксии.

Важный вклад в развитие и исход шока вносят легкие, печень и почки.

Легкие – орган, через который протекает вся кровь организма, инактивируют значительную часть гистамина, серотонина и кининов. Однако, проходя через сосуды легких, эти соединения повышают проницаемость биомембран, что усиливает выход плазмы в просвет альвеол и в интерстиций, вызывая отек, который сопровождается снижением насыщения гемоглобина кислородом и, следовательно, усугублением гипоксии. Этому же способствует появление артериовенозных шунтов, при прохождении через которые кровь не ок-

сигенируется. Кроме того, пневмоциты при дефиците кислорода в меньшем объеме синтезируют сурфактант в результате чего альвеолы спадаются, что, ослабляя газообмен, усугубляет гипоксию и может в тяжелых случаях вести к гиперкапнии.

Печень в здоровом организме получает около 70% кислорода из портальной системы, сосуды которой содержат много α -рецепторов. В связи с этой особенностью при шоке под влиянием адреналина здесь замедляется кровоток и снижается обеспечение гепатоцитов кислородом. В печень при гипоксии в избытке поступает лактат из других органов, усиленно он образуется и в самой печени за счет активации гликогенолиза под действием адреналина. Накопление лактата превышает способность печени к утилизации и концентрация его нарастает.

Схема последовательности метаболических сдвигов в печени при шоке такова:

1. Дефицит кислорода → снижение уровня АТФ + истощение запасов гликогена и накопление лактата.
2. Дефицит АТФ → ослабление синтеза альбуминов, ограничение синтеза мочевины и дезаминирования аминокислот, ослабление синтеза прокоагулянтов и детоксицирующей функции гепатоцитов.

Наиболее вероятно, что необратимое течение шока обусловливается необратимыми изменениями в печени, ведущими к прогрессирующему нарастанию лактатемии. Особая чувствительность клеток ретикулоэндотелиальной системы к гипоксии является важной причиной необратимости шока потому, что клетки РЭС в этих условиях прекращают извлекать токсические вещества (в частности, эндотоксины) кишечника. Проникновение токсикантов в общий кровоток усугубляет свойственные гипоксии изменения в легких и миокарде.

Почки. Гипотензия и вазоконстрикция, как элементы шока, ведут к ряду последовательно развивающихся сдвигов (каскад «причина-следствие»): снижение фильтрационного давления → снижение фильтрации → олигурия (4-20 мл/ч) и даже анурия (<4 мл/ч) → креатининемия и рост уровня в крови мочевины.

Под воздействием гипоксии развиваются необратимые повреждения клеток канальцев, образуются цилиндры в их просветах.

Лабораторная диагностика и оценка тяжести шока требует определения:

1. рН, pCO_2 , pO_2 .
2. ВЕ и HCO_3^- .
3. Содержания калия и натрия.
4. Количества гемоглобина.
5. Концентрации лактата.
6. Содержания креатинина или мочевины
7. Активности факторов свертывания крови.

Нормальные значения этих показателей приведены в соответствующих разделах.

I. Митральный стеноз

Stenosis ostii atrioventricularis sinistra — создает препятствие движению крови из левого предсердия в левый желудочек.

Этот порок впервые описан Viussens (1715 г.)

Эпидемиология

«Чистая» форма стеноза встречается в 1/3 случаев поражения митрального клапана. Ориентировочно на 1 млн. человек населения приходится 500-800 больных митральным стенозом.

Этиология

В большинстве случаев причина митрального стеноза — ревматизм. Кроме того, митральный стеноз бывает врожденным, встречается при кальцификации митрального кольца с поражением створок клапана и изредка при заболеваниях соединительной ткани. Митральный стеноз развивается и вследствие дисфункции протезированных клапанов; миксома левого предсердия и трехпредсердное сердце могут сопровождаться теми же клиническими проявлениями, что и клапанный митральный стеноз.

Патогенез

Сужение левого атриовентрикулярного отверстия возникает при ревматическом эндокардите вследствие сращения либо створок клапана, либо сухожильных нитей, нередко оба процесса сочетаются. По характеру изменений клапанного аппарата различают два типа митрального стеноза:

1. Стеноз в виде «пуговичной петли» — изменения локализуются в створках клапана, при этом срачиваются фиброзно-утолщенные края клапана, образуется диафрагма с щелевидным отверстием. Подобный тип наблюдается в 85% случаев.
2. Стеноз в виде «рыбьего рта» — патологический процесс локализуется на сухожильных нитях, нити срастаются, утолщаются и укорачиваются, подвижность клапана резко ограничивается, сам клапан приобретает вид воронкообразного втяжения в левый желудочек.

У больных с чистой формой митрального стеноза левый желудочек не увеличен, а чаще уменьшен, ги-

пертрофированный правый желудочек оттесняет его назад. Объем левого предсердия в норме 50-60 мл, при митральном стенозе увеличивается до 100-200 мл, реже — до 500-1000 мл. Часто в нем возникают пристеночные тромбы, исходным местом возникновения которых является ушко левого предсердия.

Гемодинамика

У здорового человека атриовентрикулярное отверстие колеблется в пределах 4-6 см², длина окружности 9-11 см. Атриовентрикулярное отверстие обладает значительным резервом площади. Лишь уменьшение площади атриовентрикулярного отверстия в 2 раза может вызвать заметное нарушение гемодинамики. «Критическая» площадь составляет 1-1,5 см². Чем меньше площадь митрального отверстия, тем тяжелее клинические проявления митрального стеноза. Суженное митральное отверстие служит препятствием для изгнания крови из левого предсердия, поэтому для обеспечения нормального кровенаполнения левого желудочка включаются компенсаторные механизмы:

1. Повышается давление в полости левого предсердия (от 5 мм рт. ст. в норме до 20-25 мм рт. ст.); увеличивается разность (градиент) давления левого предсердия — левого желудочка, что облегчает прохождение крови через суженное атриовентрикулярное отверстие.
2. Удлиняется систола левого предсердия; кровь в левый желудочек поступает в течение более длительного времени.
3. Прогрессирующее уменьшение площади левого атриовентрикулярного отверстия вызывает дальнейший рост давления в левом предсердии, что приводит к ретроградному повышению давления в легочных венах и капиллярах. Повышается давление в легочной артерии, развивается пассивная, ретроградная, венозная, посткапиллярная легочная гипертензия. Давление в легочной артерии 30-60 мм рт. ст. (в норме до 25 мм рт. ст.). Развивается гипертензия правого желудочка.
4. Дальнейший рост давления в левом предсердии и легочных венах вследствие раздражения барорецепторов вызывает рефлекторное сужение артери-

ол (рефлекс Китаева). Это ведет к значительному повышению давления в легочной артерии (60-200 мм рт. ст.), развивается активная, артериальная, прекапиллярная гипертензия. Рефлекс Китаева выполняет защитную роль, предохраняя легочные капилляры от чрезмерного повышения давления и выпотевания жидкой части крови в полости альвеол.

Однако длительный спазм артериол приводит к развитию морфологических изменений в них (вплоть до склеротических изменений). Это создает второй барьер (первый – митральный клапан) на пути кровотока из правого желудочка в левый, что ведет к увеличению нагрузки на правый желудочек, который еще больше гипертрофируется. В то же время левое предсердие функционирует в прежних условиях и прогрессирования его поражения не наблюдается. Значительный подъем давления в легочной артерии и правом желудочке затрудняют опорожнение правого предсердия – растет давление в полости правого предсердия, развивается гипертрофия его миокарда.

В дальнейшем наступает миогенная дилатация правого желудочка и развивается относительная недостаточность трехстворчатого клапана, что несколько снижает давление в легочной артерии, и возрастает нагрузка на правое предсердие. В итоге развивается нарушение кровообращения и застой по большому кругу кровообращения.

Клиническая картина

Жалобы. Вполне компенсированный митральный стеноз не сопровождается субъективными симптомами, за исключением иногда сердцебиений. Больные в состоянии выполнять довольно значительную физическую нагрузку и внешне производят впечатление совершенно здоровых людей. Прогрессирование порока с повышением давления в малом круге кровообращения ведет к возникновению жалоб на одышку при физической нагрузке. Одышка – наиболее раннее проявление сердечной недостаточности у больных с митральным стенозом. Появление одышки связано с рефлекторным раздражением дыхательного центра импульсами, исходящими из легких, вследствие раздражения чувствительных нервных окончаний в стенках альвеол застойного легкого при усиленном их растяжении. Это приводит рефлекторно к учащению дыхания.

Вначале одышка беспокоит только при физическом напряжении или волнении; в последующем одышка беспокоит и в покое. Резкий подъем давления в легочных капиллярах может вызвать приступ сердечной астмы. Высокое давление в легочных капиллярах сопровождается кашлем сухим или с отделением небольшого количества мокроты, часто с примесью крови (кровохарканье). При высокой легочной гипертензии больные часто жалуются на быстро возникающую слабость, утомляемость. Дело в том, что в условиях митрального стеноза при физической нагрузке не происходит адекватного увеличения минутного объема сердца – наблюдается так называемая фиксация минутного объема. Наконец, зас-

тойные явления в малом круге кровообращения ведут к возникновению жалобы на сердцебиение.

Позже возникают жалобы на неопределенные боли в области сердца, причинами которых могут быть: растяжение левого предсердия, растяжение легочной артерии, относительная коронарная недостаточность правого желудочка, сдавливание левой коронарной артерии увеличенным левым предсердием.

Изредка и в далеко зашедших случаях больных беспокоят дисфония и дисфагия. Возникновение недостаточности кровообращения по большому кругу сопровождается жалобами на отеки на нижних конечностях к вечеру, тяжесть в правом подреберье, увеличение живота за счет асцита, снижение диуреза.

Anamnesis morbi. Основное внимание должно быть уделено выявлению основных критериев ревматизма Кисселя-Джонса-Нестерова.

Anamnesis vitae. Тщательный распрос о детских и школьных годах для исключения врожденного характера порока сердца.

Объективное исследование

Осмотр. Внешний вид больных с умеренно выраженным митральным стенозом при отсутствии заметных нарушений кровообращения в малом круге не представляет каких-либо особенностей. При увеличении степени стеноза и нарастании симптомов легочной гипертензии наблюдается типичное лицо, так называемое *Facies mitralis* – на фоне бледной кожи резко очерченный митральный румянец щек с несколько цианотичным оттенком, цианоз губ и кончика носа у больных с высокой легочной гипертензией, при физической нагрузке появляется пепельный цианоз – цианоз с сероватым окрашиванием кожных покровов, что связано с низким минутным объемом сердца.

Осмотр и пальпация области сердца. Довольно часто область сердца выбухает – наблюдается сердечный горб, захватывающий нижнюю часть грудины. Этот симптом связан с гипертрофией и дилатацией правого желудочка. Пальпация области сердца подтверждает усиленную пульсацию правого желудочка. Верхушечный толчок отсутствует, так как левый желудочек оттеснен гипертрофированным правым желудочком. Пальпация области верхушки сердца у 75% больных митральным стенозом позволяет обнаружить диастолическое дрожание сердца, которое называется «кошачье мурлыканье». «Кошачье мурлыканье» легче определяется в положении больного на левом боку при максимальном выдохе сразу же после физической нагрузки; вызывается прохождением крови из левого предсердия в левый желудочек через суженное митральное отверстие в диастолу.

Пальпация области 2-го межреберья слева от грудины определяет усиление (или акцент) пульсации легочной артерии. Нестеров (1977 г.) описывает симптом «двух молоточков»: руку помещаем на область сердца так, что основание ладони проецируется на верхушку,

а пальцы – на область 2-го межреберья слева от грудины. Хлопающий 1-й тон ощущается ладонью как первый молоточек, а усиленный 2-й тон воспринимается пальцами руки как второй молоточек. В эпигастральной области наблюдается пульсация за счет усиленной работы правого желудочка. Пульсация усиливается на вдохе и подтверждается пальпаторным исследованием.

Перкуссия. Относительная тупость сердца увеличена вверх за счет ушка левого предсердия. При высокой легочной гипертензии и выраженной гипертрофии правого желудочка смещение перкуторной границы вверх может быть также связано с увеличением выходной части правого желудочка и ствола легочной артерии. В случае чистого митрального стеноза левая граница сердечной тупости обычно не смещена.

Аускультация. Первый тон – усиленный, хлопающий. Он короткий, звучит как удар кости и даже ощущается при пальпации сердца. Ни при каком другом заболевании сердца не бывает такого громкого 1-го тона, как при митральном стенозе. Громкий 1-й тон отмечается при тиреотоксикозе, значительной тахикардии и недостаточности наполнения желудочков. В возникновении хлопающего 1-го тона при митральном стенозе ведущую роль играют быстрое замыкание и резкое напряжение клапана, уменьшение объема крови в левом желудочке и ускоренное нарастание внутрижелудочкового давления.

На верхушке выслушивается также тон открытия митрального клапана (щелчок открытия) тотчас вслед за 2-м тоном, что связано с резким движением створок митрального клапана в начале диастолы (протодиастола). Тон открытия митрального клапана появляется через 0,08-0,11 с после 2-го тона.

Хлопающий 1-й тон в сочетании со 2-м тоном и тоном открытия митрального клапана создают на верхушке сердца характерную трехчленную мелодию – «ритм перепела».

При повышении давления в легочной артерии появляется акцент 2-го тона во 2-м межреберье слева от грудины, часто в сочетании с раздвоением 2-го тона из-за одновременного захлопывания клапанов аорты и легочной артерии. Важнейшим аускультативным признаком митрального стеноза является диастолический шум в области верхушки сердца. Диастолический шум может возникать в различные периоды диастолы.

Протодиастолический шум возникает в начале диастолы, через короткий промежуток после 2-го тона. Шум этот возникает вследствие движения крови через суженное атриовентрикулярное отверстие в результате градиента давления между левым предсердием и левым желудочком в начале диастолы. По мере опорожнения левого предсердия и уменьшения градиента давления протодиастолический шум стихает, т. е. этот шум убывающий (*decrescendo*). Тембр шума – низкий, рокошущий. Его пальпаторным эквивалентом является «кошачье мурлыканье». Шум лучше выслушивается после физической нагрузки в положении на левом боку с задер-

жкой дыхания на выдохе. Точка выслушивания протодиастолического шума – верхушка сердца.

Пресистолический шум возникает в конце диастолы, за счет активной систолы предсердий. Шум обычно короткий, грубого, скребущего тембра, имеет нарастающий характер (*crescendo*) и заканчивается хлопающим 1-м тоном.

Шум Стилла – нежный убывающий диастолический шум, выслушиваемый по левому краю грудины, обусловленный относительной недостаточностью клапана легочного ствола, возникающей вследствие тяжелой легочной гипертензии.

Пульс. При выраженном митральном стенозе может быть меньшего наполнения из-за снижения сердечного выброса. Иногда наблюдается *pulsus differens*, причем пульс на левой руке слабее, чем на правой из-за сдавливания левой подключичной артерии увеличенным левым предсердием. В поздних стадиях развивается мерцательная аритмия с дефицитом пульса.

Артериальное давление: имеется тенденция к снижению систолического артериального давления из-за снижения сердечного выброса.

Параклинические исследования

ЭКГ – гипертрофия левого предсердия и правого желудочка, может быть нарушение ритма – мерцательная аритмия. Рентгенологически – увеличение левого предсердия, усиление сосудистого рисунка за счет переполнения сосудов малого круга кровообращения. ФКГ – усиленный I тон и диастолический шум по типу песочных часов. ЭхоКГ – позволяет не только поставить диагноз митрального стеноза, но и точно рассчитать (планиметрически) площадь митрального отверстия. Допплер-ЭхоКГ дает более точную информацию о площади митрального отверстия и регистрирует увеличение максимальной скорости раннего трансмитрального кровотока до 1,6-2,0 м/с (норма – до 1,0 м/с).

Течение митрального стеноза

I стадия – одышки нет в покое и при нагрузке, больные полностью компенсированы.

II стадия – признаки нарушения кровообращения в малом круге, выявляющиеся только при физической нагрузке.

III стадия – в малом круге выраженные признаки нарушения кровообращения; в большом круге – начальные признаки застоя.

IV стадия – выраженные признаки застоя в малом и большом кругах кровообращения.

V стадия – дистрофическая.

Лечение

Медикаментозная терапия сводится к назначению β -блокаторов или антагонистов кальция для замедления сердечного ритма. При мерцательной аритмии рекомендуют прием сердечных гликозидов в малых дозах в сочетании с антагонистами кальция и/или β -блокаторами. Во всех случаях митрального стеноза, кроме самых легких форм, назначают антикоагулянты. Антиагреганты (на-

пример, аспирин) применяют вместо варфарина, если он противопоказан. Назначать дипиридамол обычно не следует, поскольку его эффективность была доказана только при лечении больных с протезами клапанов.

Хирургическая операция показана в тех случаях, когда больного, несмотря на оптимальное медикаментозное лечение, не удастся перевести из класса 3 (симптомы появляются при физическом напряжении меньшем, чем обычное) в более низкий класс. Если данные эхокардиографии и выраженный щелчок открытия митрального клапана указывают на отсутствие сильного обызвествления митрального клапана, может быть выполнена открытая вальвулотомия и вальвулопластика. В противном случае необходима замена клапана. Повторная вальвулотомия в случаях рестеноза обычно дает превосходные отдаленные показатели выживаемости, в связи с чем нужно обсудить возможность этой операции, прежде чем рекомендовать замену клапана. Поскольку на длительную стабильную работу свиных клапанов рассчитывать нельзя, для замены пораженного клапана у молодых больных используют дисковые или шариковые механические протезы. Больным с сохранившейся после протезирования мерцательной аритмией, а также с механическими протезами клапанов назначают постоянный прием антикоагулянтов. Двухбаллонная вальвулопластика так же эффективна, как закрытая вальвулотомия, но из-за возможных осложнений (тяжелая митральная недостаточность, прободение межпредсердной перегородки, эмболия) эту форму хирургического лечения рассматривают как операцию резерва для больных, принадлежащих к группе высокого риска (высокая легочная гипертензия, тяжелая застойная сердечная недостаточность, сопутствующие заболевания легких или почек), которым противопоказаны как антикоагулянты, так и имплантация свиного клапана. Назначение варфарина обязательно всем больным с механическими протезами клапана. Если на фоне варфарина все же возникла эмболия, терапию следует дополнить дипиридамом или сульфинпиразоном.

II. Недостаточность митрального клапана

Insufficiencia valvulae bicuspidalis mitralis — возникает в тех случаях, когда митральный клапан во время систолы левого желудочка не закрывает полностью левое атриовентрикулярное отверстие, вследствие чего происходит обратный ток (регургитация) крови из левого желудочка в левое предсердие.

Впервые описан Норе (1832 г.).

Эпидемиология

Изолированная митральная недостаточность встречается довольно редко, в среднем около 2% среди всех морфологических вскрытий.

Этиология

- Миксоматозная дегенерация митрального клапана.
- Ревматизм.

- Кальциноз митрального кольца.
- Дисфункция папиллярных мышц при ИБС.
- Инфекционный эндокардит.
- Врожденные болезни соединительной ткани (синдром Марфана).

Патогенез

Неполное смыкание створок митрального клапана обуславливает обратный ток крови (регургитацию) из левого желудочка в левое предсердие во время систолы левого желудочка. В результате в левом предсердии скапливается избыточное количество крови. При этом левое предсердие растягивается, гипертрофируется, дилатируется. В левом желудочке во время систолы левого предсердия поступает большее, чем обычно, количество крови. Под влиянием перегрузки объемом левый желудочек гипертрофируется и дилатируется, при этом дилатация преобладает над гипертрофией. Порок длительное время компенсируется за счет мощного миокарда левого желудочка. В дальнейшем при ослаблении левого предсердия ретроградно повышается давление в легочных венах. Возникает пассивная венозная легочная гипертензия. Однако значительного повышения давления в легочной артерии не наблюдается, при этом гиперфункция и гипертрофия правого желудочка не достигают высоких степеней развития. Однако в далеко зашедших случаях митральной недостаточности все же наблюдается правожелудочковая недостаточность.

Клиническая картина

Жалобы. В стадии компенсации порока субъективных ощущений не бывает. Больные выполняют значительные физические нагрузки, порок сердца (митральная недостаточность) выявляется у них случайно. Прогрессирование порока ведет к снижению сократительной способности левого желудочка, повышается давление в малом круге кровообращения и появляются жалобы на одышку при физической нагрузке, сердцебиение.

При нарастании недостаточности кровообращения по малому кругу появляется одышка в покое и приступы сердечной астмы.

Жалобы на кашель, сухой или с отделением небольшого количества мокроты, часто с примесью крови (при митральной недостаточности наблюдается реже, чем при митральном стенозе, вследствие менее выраженных расстройств в малом круге кровообращения). При митральной недостаточности чаще, чем при митральном стенозе, беспокоят боли в области сердца: ноющие, колющие, давящие, связь их с физической нагрузкой не всегда обнаруживается.

Объективное исследование

Общий осмотр. Внешний вид больных не представляет особенностей. При выраженной недостаточности митрального клапана и нарастании застойных явлений в малом круге кровообращения отмечается акроцианоз вплоть до типичного *facies mitralis*.

Осмотр и пальпация области сердца. Если регургитация невелика, патологии не отмечается. При существенной регургитации наблюдается сердечный горб как следствие гипертрофии левого желудочка. Сердечный горб левосторонний локализуется слева от грудины. Выявляется усиленный и разлитой верхушечный толчок (из-за гипертрофии и дилатации левого желудочка), который может смещаться в 6-е межреберье кнаружи от срединно-ключичной линии. Гипертрофия правого желудочка выражается пульсацией в эпигастральной области.

Перкуссия сердца. Увеличение относительной тупости сердца влево из-за дилатации и гипертрофии левого желудочка. По мере прогрессирования порока смещается вверх верхняя граница сердца из-за дилатации левого предсердия. В далеко зашедших случаях порока увеличивается относительная тупость сердца вправо (из-за дилатации правого предсердия).

Аускультация сердца. 1-й тон на верхушке ослаблен или полностью отсутствует из-за нарушения механизма захлопывания митрального клапана (отсутствует период замкнутых клапанов).

2-й тон – акцент над легочной артерией при выраженных застойных явлениях в малом круге кровообращения. Часто у верхушки сердца выслушивается 3-й тон, который представляет собой усиление физиологического 3-го тона сердца.

Систолический шум возникает вследствие прохождения обратной волны крови (волны регургитации) из левого желудочка в левое предсердие через относительно узкое отверстие между неплотно сомкнутыми митральными клапанами в период систолы желудочков. Тембр шума различный – мягкий, дующий или грубый. Интенсивность варьирует в широких пределах. Местом наилучшего выслушивания систолического шума является область верхушки сердца. Положение больного на левом боку после физической нагрузки на выдохе наиболее информативно для выявления систолического шума при митральной недостаточности. Шум начинается рано вместе с начальными колебаниями 1-го тона или сразу после него и может занимать часть систолы или всю систолу (пансистолический шум). Чем громче и продолжительнее систолический шум, тем тяжелее митральная недостаточность. Проведение шума зависит от направления струи регургитации: если регургитация осуществляется по задней комиссуре, то шум проводится в подмышечную впадину; если регургитация осуществляется по передней комиссуре, то шум проводится вдоль левого края грудины к основанию сердца.

Пульс и артериальное давление: не показательны.

Параклинические исследования

ЭКГ в начальных стадиях развития порока может оставаться без изменений. В дальнейшем наблюдаются признаки гипертрофии левого предсердия и левого желудочка. В далеко зашедших случаях – признаки перегрузки правых отделов сердца. ФКГ – амплитуда 1-го тона значительно уменьшена, определяется 3-й тон у верхушки сердца. Ре-

гистрируется систолический шум. ЭхоКГ – увеличение полости левого предсердия и левого желудочка, изменение створок митрального клапана. Допплер-ЭхоКГ регистрирует струю регургитации в виде турбулентного систолического потока крови в полость левого предсердия.

Профилактика и лечение

Во время физической нагрузки регургитирующая фракция крови существенно не изменяется, однако в целом происходит значительное увеличение ударного объема, сердечного выброса и работы желудочков. Поэтому больным с умеренной и тяжелой митральной недостаточностью показано ограничение физической активности.

Профилактика эндокардита показана при опасности бактериемии, например, при экстракции или санации зубов. Если митральная недостаточность имеет ревматическую природу, для профилактики обострений ревматизма больным в возрасте примерно до 30 лет рекомендуют постоянный ежедневный прием пенициллина. У больных старше 30 лет ревматические атаки в большинстве стран Запада бывают настолько редко, что не требуют профилактики. Для предупреждения эмболии артерий большого и малого круга больным с тяжелой застойной сердечной недостаточностью или мерцательной аритмией назначают антикоагулянты. Если на фоне максимальной медикаментозной терапии, включающей ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, празозин, нитраты, гидралазин, антагонисты кальция, дигоксин и мочегонные средства, сохраняется митральная недостаточность 3-4-го класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (т. е. специфические симптомы появляются при физической нагрузке, меньшей, чем обычная), то показано хирургическое лечение. Однако, если по данным эхокардиографии конечно-диастолический размер ЛЖ превышает 7 см, конечно-систолический больше 5 см, а фракция выброса находится на нижней границе нормы, то функция желудочка становится зависимой от снижения постнагрузки, обусловленной митральной регургитацией; в таких случаях операция приводит к значительному уменьшению фракции выброса. Летальность при операции коронарного шунтирования у больных с тяжелой стенокардией и умеренной митральной недостаточностью составляет 1,5%, тогда как при шунтировании в сочетании с протезированием митрального клапана она достигает 25%. Альтернативой служит хирургическое восстановление нормальных размеров клапанного кольца; эта операция сопровождается небольшой летальностью и обеспечивает благоприятный долгосрочный прогноз. При критическом состоянии больного с тяжелой митральной недостаточностью (например, вследствие разрыва папиллярной мышцы или несостоятельности клапанного протеза) снижение сопротивления антероградному выбросу крови (и уменьшение объема ЛЖ) с помощью нитропруссиды натрия или нитроглицерина ведет к уменьшению объема регургитирующей крови, что очень важно для подготовки больных к корригирующей операции.

I. Стеноз устья аорты

Stenosis ostii aortae — создает препятствие току крови из левого желудочка в аорту.

Эпидемиология

В прошлом кардиологи считали большой редкостью аортальный стеноз. Однако сегодня известно, что стеноз устья аорты наблюдается в 23% всех случаев клапанных пороков. Изолированный аортальный стеноз чаще встречается у мужчин. Средний возраст больных к моменту смерти 47 лет, т. е. этот порок не является привилегией лиц пожилого возраста. Клинико-анатомические сопоставления показали, что аортальный стеноз при жизни был диагностирован у 1/3 больных среди всех анализируемых случаев сужения устья аорты.

Этиология

1. Ревматизм.
2. Атеросклероз.
3. Инфекционный эндокардит.
4. Врожденная аномалия клапанного аппарата, которая бывает:
 - клапанная,
 - подклапанная (субаортальная),
 - надклапанная.

Патогенез

Стеноз устья аорты создает значительное препятствие на пути тока крови из левого желудочка (ЛЖ) в большой круг кровообращения лишь в том случае, если площадь аортального отверстия (в норме более 3 см²) уменьшается более чем на 75%; наступает снижение минутного объема. Снижение площади аортального отверстия даже на 80-90% совместимо с жизнью.

Наличие препятствий на пути кровотока из ЛЖ в аорту вынуждает организм включать ряд компенсаторных механизмов:

1. Удлинение систолы ЛЖ: более полное опорожнение ЛЖ обеспечивается большим временем систолы ЛЖ.
2. Увеличение давления в полости ЛЖ: это обеспечивает повышение количества крови, протекающей че-

рез суженное аортальное отверстие. При этом степень подъема давления в полости ЛЖ пропорциональна степени сужения аортального отверстия.

3. Развитие выраженной гипертрофии миокарда ЛЖ вследствие удлинения систолы и подъема давления в ЛЖ. Существенного увеличения полости не наступает. Ни при каком другом пороке не развивается такой значительной гипертрофии миокарда, как при стенозе устья аорты.

Из-за мощных компенсаторных возможностей ЛЖ порок длительное время протекает без расстройств кровообращения. Ослабление сократительной функции ЛЖ приводит к дилатации полости ЛЖ. Это ведет к подъему конечно-диастолического давления в ЛЖ. В последующем повышается давление в левом предсердии. Затем ретроградно повышается давление в легочных венах – возникает пассивная легочная гипертензия. Полная компенсация наблюдается в течение 20-30 лет.

Клиническая картина

Жалобы. В стадии компенсации жалоб нет. Больные могут выполнять значительную физическую нагрузку. При более выраженном стенозе устья аорты появляются жалобы, обусловленные отсутствием адекватного повышения минутного объема сердца во время нагрузки. Головокружение, дурнота, обмороки возникают при физической нагрузке и составляют особенность клинической картины аортального стеноза. У части больных головокружение при ходьбе проявляется иногда в своеобразной форме – в виде внезапного мимолетного пошатывания («бросает в сторону»). В других случаях больные отмечают при нагрузке приступы резкой слабости, иногда с потемнением в глазах, заставляющие делать вынужденный отдых. Обмороки объясняются острой аноксией (ишемией), наступающей при нагрузке. Характерным для данного порока является сочетание головокружения и обмороков с приступами загрудинных болей.

Боли в области сердца при стенозе устья аорты наблюдаются у 50% больных. Боли обычно носят стенокардитический характер: возникают на высоте физической нагрузки, локализуются за грудиной, иррадиируют в левую руку, непродолжительные, прекращаются в по-

кое; сжимающие, давящие. В других случаях боли длительные колющие или ноющие, без иррадиации, зависят от нервных перегрузок. В патогенезе стенокардитических болей при аортальном стенозе наиболее признана роль ишемии миокарда.

Одышка в начальных стадиях порока появляется редко, возникает рефлекторно вследствие нарушения мозгового кровообращения. В дальнейшем при снижении сократительной функции миокарда ЛЖ могут появляться приступы сердечной астмы. Таким образом, одышка характерна для поздней стадии аортального стеноза.

Сердцебиение отмечается у 1/3 больных с аортальным стенозом. У больных может отмечаться также повышенная утомляемость, обусловленная отсутствием адекватного возрастания минутного объема сердца при физической нагрузке.

При появлении застойных явлений в большом круге больные жалуются на отеки, тяжесть и боли в области правого подреберья.

Объективное исследование

Осмотр. Больные чаще имеют нормостеническую конституцию. Врожденный аортальный стеноз обычно не накладывает отпечатка на физическое развитие. В целом внешний вид больных обычно без особенностей.

При выраженном стенозе устья аорты может наблюдаться бледность кожных покровов, зависящая от спазма сосудов кожи, что является реакцией на малый сердечный выброс крови. Сердечная недостаточность с развитием застойных явлений в малом круге обуславливает появление акроцианоза.

Осмотр и пальпация области сердца – при умеренном стенозе патологии не обнаруживается. При выраженном аортальном стенозе наблюдается усиленный верхушечный толчок, а также патологическая пульсация в области сердца – сердечный толчок.

В периоде компенсации верхушечный толчок ограничен и почти не смещен. При развитии сердечной недостаточности верхушечный толчок увеличивается по площади и смещается вниз (в 6-е межреберье) и влево (до передней подмышечной линии) из-за развития дилатации ЛЖ в этой стадии порока.

Пальпация области сердца во 2-м межреберье справа от грудины и в точке Боткина-Эрба выявляет систолическое дрожание. Для этого больной должен лечь и задержать дыхание в фазе выдоха. В этих условиях кровотока через аорту усиливается. Систолическое дрожание пальпируется также в яремной, надключичной ямках, по ходу сонных артерий. Причина – кровотока через суженное аортальное отверстие.

Перкуссия. В период компенсации границы относительной сердечной тупости не увеличены, так как гипертрофия миокарда ЛЖ концентрическая. В период декомпенсации и дилатации ЛЖ левая граница смещается кнаружи. При выраженном постстенотическом расширении восходящей части дуги аорты отмечается расширение тупости сосудистого пучка.

Аускультация наиболее информативна. Первый тон обычно сохранен или несколько ослаблен из-за удлинения систолы ЛЖ. У части больных определяется так называемый систолический щелчок – щелчок или раздвоение 1-го тона, что связано с раскрытием склерозированных аортальных створок. Второй тон – ослаблен или не определяется из-за ослабления аортального компонента 2-го тона.

Систолический шум – грубый, интенсивный. Эпикентр шума – 2-е межреберье справа от грудины и точка Боткина-Эрба. Шум проводится в яремную и надключичные ямки, сонные артерии. Шум лучше выслушивается в положении больного лежа на спине в фазе выдоха. Иногда высокочастотные компоненты шума могут иррадиировать к верхушке сердца, напоминая шум митральной недостаточности (так называемый феномен Галлавердена).

Причина шума – затрудненное прохождение крови через суженное отверстие аортального клапана. Шум при аортальном стенозе имеет характерный тембр – скребуший, режущий, пилящий, вибрирующий, дующий. Шум занимает всю систолу и имеет графическую характеристику – ромбовидный.

Пульс. При значительном стенозе пульс малой амплитуды, медленно нарастает и также медленно снижается (*pulsus parvus et tardus*, малый и медленный пульс). Частота пульса уменьшена.

Артериальное давление. В случае резкого сужения устья аорты АД систолическое снижено до 90-100 мм рт. ст., артериальное давление диастолическое несколько повышено.

Параклинические исследования

Рентгенография сердца – в период компенсации размеры сердца не изменены. При декомпенсации расширяется ЛЖ, затем левое предсердие и потом правый желудочек. Изменения со стороны аорты заключаются в постепенном расширении восходящего отдела аорты. ЭКГ – при незначительно выраженном стенозе ЭКГ в пределах нормы. При выраженном стенозе появляются ЭКГ-признаки гипертрофии ЛЖ, а в последующем – гипертрофии правого желудочка. ФоноКГ объективизирует ослабление или исчезновение 2-го тона, регистрирует ромбовидный систолический шум. ЭхоКГ выявляет изменение клапанного аппарата, стенок и полостей сердца. Допплер-ЭхоКГ – значительное увеличение скорости трансаортального кровотока до 3,0-4,0 м/с (норма – до 1,7 м/с). Причем если скорость кровотока через аортальный клапан превышает 4,0 м/с, то это всегда указывает на критический стеноз, требующий протезирования.

Лечение

Градиент давления на уровне аортального клапана или клапана легочного ствола считают значительным, если он составляет 70 мм рт. ст. при нормальной сократительной активности миокарда и около 50 мм рт. ст.

при сниженной миокардиальной функции или в случаях, когда кровоток уменьшен из-за митрального стеноза. Больным с такими градиентами предписывают ограничение физической активности во избежание внезапной смерти. Снижение постнагрузки с помощью лекарственных средств оправдано, если только аортальный стеноз не сочетается с субаортальной обструкцией. Обычно оправдано также назначение β -блокаторов (при нормальном функциональном состоянии ЛЖ), поскольку снижение ЧСС у больных с аортальным стенозом улучшает коронарное кровообращение. Если у больного появляются симптомы декомпенсации порока, может быть показано хирургическое лечение. Для замены аортального клапана используют шариковые и дисковые протезы или же биопротезы. В последнем случае нет необходимости в постоянном лечении антикоагулянтами. Для профилактики эндокардита больным с клапанными протезами проводят лечение антибиотиками, если они нуждаются в каком-либо вмешательстве, которое может осложниться бактериемией; это в особенности относится к больным с сопутствующей аортальной недостаточностью. Эндокардиты редко возникают при изолированном стенозе клапана. По имеющимся данным, микроэмболии частичками кальция встречаются примерно у 50% больных, перенесших операцию замены аортального клапана, если во время манипуляций на клапане не были с профилактической целью закрыты устья коронарных артерий. Для устранения аортального стеноза у детей безопасна и эффективна баллонная вальвулопластика. У взрослых больных со сниженным сердечным выбросом баллонная вальвулопластика иногда резко уменьшает градиент давления несмотря на весьма скромное расширение устья аорты. Однако после этой процедуры отмечается высокая частота рестенозов и значительная летальность. В связи с этим баллонную вальвулопластику следует использовать только для устранения стеноза у престарелых больных из группы высокого риска, которым не может быть произведена замена клапана. Двухбаллонная техника эффективнее снижает чресклапанный градиент, чем обычная одноклапанная. Срочная замена аортального клапана при отеке легких, резистентном к медикаментозному лечению, даст превосходные отдаленные результаты при низкой операционной летальности. Нарушенное до операции функциональное состояние желудочков после устранения обструкции нередко значительно улучшается.

II. Недостаточность аортального клапана

Insufficiencia valvae aortae — состояние, при котором створки полулунного клапана не закрываются полностью и во время диастолы происходит обратный ток крови из аорты в полость левого желудочка.

Эпидемиология

Недостаточность аортального клапана – второй по частоте порок сердца после митрального. У мужчин

встречается в 10 раз чаще, чем у женщин. Среди всех пороков сердца изолированная недостаточность клапана аорты составляет 14%.

Этиология

1. Ревматизм (на его долю приходится около 80% всех случаев аортальной недостаточности).
2. Инфекционный эндокардит.
3. Сифилис.
4. Диффузные заболевания соединительной ткани.
5. Атеросклероз с одновременным вовлечением в патологический процесс стенки аорты.
6. Тупая травма грудной клетки (отрыв створки аортального клапана).
7. Врожденная патология.

Патогенез

Нарушение гемодинамики объясняется значительным обратным током крови из аорты в ЛЖ в период его диастолы в результате неполного смыкания створок клапана аорты. Установлено, что в ЛЖ может возвращаться от 5 до 50% и более систолического объема крови. Обратный ток крови в ЛЖ вызывает его расширение, степень которого пропорциональна объему возвращающейся крови. Для сохранения нормальной гемодинамики необходимо повышение объема систолы ЛЖ пропорционально объему крови, возвращающейся в диастолу в ЛЖ.

Левый желудочек гипертрофируется незначительно. Происходит дилатация ЛЖ, при этом сохраняется сократительная функция миокарда ЛЖ. Такая дилатация называется адаптационной, тоногенной, первичной (в отличие от вторичной миогенной, развивающейся при снижении сократительной способности миокарда).

Таким образом, первый механизм компенсации недостаточности аортального клапана – тоногенная дилатация ЛЖ.

Другие компенсаторные механизмы: укорочение фазы изометрического сокращения и удлинение фазы изгнания (облегчает изгнание крови из ЛЖ); снижение сопротивления сосудов на периферии, повышение ЧСС (тахикардия) обуславливает укорочение диастолы, в результате чего меньшее количество крови возвращается из аорты в ЛЖ.

В дальнейшем декомпенсация порока ведет к повышению диастолического давления в ЛЖ, в связи с чем возникает перегрузка левого предсердия, оно гипертрофируется и дилатируется. Далее развивается застой в системе малого круга кровообращения – пассивная легочная гипертензия. Это приводит к гиперфункции и гипертрофии правого желудочка. В терминальных стадиях порока возможно появление правожелудочковой недостаточности.

Клиническая картина

Порок аортального клапана в течение многих лет (20-40) может быть компенсирован усиленной функци-

ей ЛЖ, и больные не предъявляют никаких жалоб. При отсутствии осложнений порока пациенты могут вести активный образ жизни и даже выполнять работу, связанную со значительной физической нагрузкой. Иногда такие больные являются хорошими спортсменами. Поэтому в некоторых случаях порок выявляют при случайных обследованиях.

Жалобы. Сильные толчки сердца, особенно в положении больного на левом боку при напряжении. Отмечаются проявления повышенной пульсации периферических артериальных сосудов, например, неприятное "трепетание" в горле вследствие сосудистой пульсации язычка; головокружение и склонность к потере сознания при резкой перемене положения туловища (например, при быстром переходе в вертикальное положение или при сгибании), что является результатом относительной ишемии мозга. Реже больных беспокоят головные боли пульсирующего характера, шум в ушах, расстройство зрения. Могут отмечаться быстрая утомляемость, беспокойный сон с кошмарными сновидениями. Боли в области сердца по типу стенокардии. Одышка при физической нагрузке не характерна для компенсированного аортального порока. Ее появление является первым признаком недостаточности ЛЖ.

При декомпенсации порока одышка появляется в положении лежа, возникают короткие приступы удушья в ночное время. Данные симптомы – очень тревожный сигнал, требующий ограничения физической активности больных и проведение активного лечения.

Объективное исследование

Осмотр. При умеренной аортальной недостаточности внешний вид больного без особенностей. При выраженной аортальной недостаточности наблюдаются симптомы, связанные с резким колебанием давления в аорте и всей аортальной системе. Бледность кожных покровов зависит от быстрого оттока крови из мелких артериол. Симптом Мюссе – сотрясение головы синхронно с пульсом сонных артерий. Пульсация зрачков.

«Пляска каротид» – пульсация сонных артерий (пульс Корригана). Пульсация подключичных артерий. Пульсация в яремной ямке, пульсация височных, плечевых артерий. Капиллярный пульс (симптом Квинке) – синхронные с пульсом изменения интенсивности окраски ногтевого ложа или пятна на коже после трения (в действительности пульсируют не капилляры, а артериолы).

Осмотр и пальпация области сердца. При выраженном клапанном дефекте появляются усиленный и разлитой верхушечный толчок и колебания всей левой половины грудной клетки – сердечный толчок. Верхушечный толчок спускается в 6-е межреберье и смещается влево к средней подмышечной линии из-за резкой дилатации ЛЖ. Кроме того, отмечается втяжение и выбухание межреберных промежутков, примыкающих к области верхушечного толчка из-за присасывающего дей-

ствия ЛЖ во время систолы. Пальпаторно в эпигастриальной области отмечается патологическая пульсация брюшной аорты.

Перкуссия. Относительная тупость сердца значительно смещается влево из-за дилатации ЛЖ. Увеличивается поперечник тупости сосудистого пучка из-за расширения восходящей части аорты. В терминальных стадиях смещается вправо правая граница сердца за счет расширения правого предсердия.

Аускультация. Первый тон приглушен из-за отсутствия периода сомкнутых клапанов. Второй тон ослабевает или исчезает из-за сморщивания створок аортального клапана.

Диастолический шум обусловлен обратной волной из аорты в ЛЖ: возникает сразу же после 2-го тона, постепенно уменьшаясь в своей интенсивности к концу диастолы. Шум мягкий, дующий, различной длительности.

Место наилучшего выслушивания – 3, 4-е межреберье у левого края грудины, т. е. по току крови из аорты в ЛЖ. Больной в горизонтальном положении в фазе выдоха либо в коленно-локтевом положении (слушаем точку Боткина-Эрба). Шум проводится вдоль левого края грудины к верхушке.

Шум Флинта – пресистолический шум на верхушке из-за относительного стеноза митрального клапана (струи обратного тока крови в диастолу оттесняет переднюю створку митрального клапана, создавая препятствие для опорожнения левого предсердия в диастолу).

На верхушке часто выслушивают 3-й тон, связанный с быстрым растяжением ЛЖ в диастолу.

Пульс и артериальное давление. Систолическое давление повышается, диастолическое снижается. Если систолическое АД на ногах более чем на 20 мм. рт. ст. выше, чем на руках, говорят о положительном симптоме Хилла.

Пульс высокий, скорый (иногда говорят «скачущий» или «прыгающий» пульс). Аускультация периферических артерий (бедренная артерия): резкий звук, слышимый над бедренной артерией, называют звуком пистолетного выстрела или тоном Траубе. Систолический шум над бедренной артерией дистальнее места надавливания на нее пальцем вместе с диастолическим шумом проксимальнее этого места носит название двойного шума Дюрозье.

Параклинические исследования

ФоноКГ – на верхушке при выраженном пороке регистрируется 3-й тон, на основании сердца во 2-м межреберье справа – ослабление 2-го тона, убывающий диастолический шум вслед за 2-м тоном. ЭхоКГ – при этом пороке малоинформативна. Наиболее полную информацию несет Допплер-ЭхоКГ – регистрируем и измеряем скорость обратного тока крови из аорты в ЛЖ в диастолу.

Лечение

Средство выбора при лечении больных с проявлениями сердечной недостаточности или эхокардиогра-

фически установленным снижением фракции выброса при одновременном увеличении конечно-диастолического диаметра ЛЖ (55 мм или более) – хирургическая замена аортального клапана. Перед операцией и после нее необходима профилактика эндокардита. Медикаментозная терапия при сердечной недостаточности состоит в назначении не только сердечных гликозидов, но и средств, снижающих постнагрузку, например гидралазина, празозина, каптоприла или нитратов: несмотря на рефлекторное расширение периферических сосудов и низкое (порядка 50 мм рт. ст. ст.) диастолическое АД, дополнительная вазодилатация у подобных больных, по-видимому, оказывает благоприятное действие. Снижение преднагрузки тоже положительно действует при тяжелой аортальной недостаточности. Перед хирургическим лечением следует произвести коронарную ангиографию, даже если нет признаков стенокардии, так как примерно у 20% больных с тяжелой аортальной регургитацией бывают значительные изменения коронарных артерий.

Стеноз трехстворчатого клапана

(Стеноз правого атриовентрикулярного отверстия, трикуспидальный стеноз)

Сужение правого атриовентрикулярного отверстия создает препятствие току крови из правого предсердия в правый желудочек.

Этиология

1. Трикуспидальный стеноз (ТС) почти всегда имеет ревматическую природу (как правило, сочетается с преобладающим митральным стенозом, но иногда доминирует ТС).
2. К редким причинам ТС относятся системная красная волчанка, карциноид и миксома правого предсердия.
3. Еще реже ТС бывает врожденным или вследствие сдавления клапанного кольца опухолью, инфильтрирующей первичной саркомой, метастазами или же связан с локальным констриктивным перикардитом.

Патогенез

Вследствие стеноза правого атриовентрикулярного отверстия создаются условия для затрудненного кровотока из правого предсердия в правый желудочек. Градиент давления «правое предсердие – правый желудочек» во время диастолы увеличен (в норме он незначителен), так как давление в полости правого предсердия возрастает. В результате этого развивается компенсаторная гиперфункция и гипертрофия правого предсердия. Повышенное давление в правом предсердии и усиленные сокращения его миокарда – основные факторы компенсации, обеспечивающие переход крови в правый желудочек. Однако такая компенсация трикуспидаль-

ного стеноза неустойчива и несовершенна, так как миокард правого предсердия не обладает достаточной мощностью. С ростом застоя и давления в правом предсердии повышается давление во всей венозной системе: развивается цианоз, набухают шейные вены, увеличивается печень.

Печень и портальная система депонируют большое количество крови. С ростом портальной гипертензии образуется асцит, фиброз печени прогрессирует, иногда формируется настоящий цирроз печени.

Таким образом, если при митральных или аортальных пороках застой в большом круге появляется в далеко зашедших стадиях течения порока, то при трикуспидальном стенозе признаки застоя наблюдаются вскоре после начала его формирования.

Клиническая картина

Необходимо подчеркнуть, что трикуспидальный стеноз практически никогда не встречается изолированно, а сочетается с митральным или митрально-аортальным пороком, поэтому клиническая картина будет определяться прежде всего этим основным пороком. Однако своеобразные гемодинамические изменения, обусловленные трикуспидальным стенозом, имеют свою симптоматику.

Жалобы. Часто больные жалуются на общую слабость и резкое снижение работоспособности. Кроме того, может быть неприятное ощущение вибрации в области шеи, связанное с гигантскими «а»-волнами пульса яремных вен.

Боли и тяжесть в области печени и эпигастрия наблюдаются весьма часто и зависят от перерастяжения капсулы печени в связи с резким увеличением размеров последней. Довольно рано появляются диспепсические расстройства: чувство переполнения желудка, тяжесть в эпигастрии после приема небольших количеств пищи, отрыжка.

Больные предъявляют жалобы на одышку, причина которой – дыхательная недостаточность, связанная с нарушением насыщения крови кислородом в условиях обеднения малого круга кровью. Однако если трикуспидальный стеноз комбинируется с митральным пороком, то в происхождении одышки принимают участие и застойные явления в малом круге кровообращения.

Объективное исследование

При **осмотре** отмечается цианоз в сочетании с небольшой желтушностью (обусловленной нарушением функции печени). Заметно значительное расширение шейных вен вследствие ретроградно распространяющегося застоя из правого предсердия. Расширенные вены пульсируют, причем пульсация их синхронна с сокращением предсердий. Если одновременно имеется трикуспидальная недостаточность, то появляется положительный венозный пульс. Характер пульсации шейных вен хорошо уточняется при использовании метода флебографии. Отмечается также увеличение живота в результате раз-

вивающегося асцита, а также выраженная пульсация в эпигастрии, обусловленная пульсацией печени.

Осмотр и пальпация области сердца. Каких-либо характерных признаков обычно не обнаруживается.

При **перкуссии** отмечается значительное расширение сердца вправо (вплоть до правой среднеключичной линии), вызванное резкой дилатацией правого предсердия.

При **аускультации** в случае комбинации трикуспидального стеноза с митральным или митрально-аортальным пороком выявляется прежде всего симптоматика, типичная для этих пороков. Однако и сам трикуспидальный стеноз имеет аускультативные признаки. Над мечевидным отростком I тон может быть усилен, однако это не слишком частый симптом. Тон II во втором межреберье слева бывает значительно ослабленным, так как застой в малом круге отсутствует. У нижнего края грудины выслушивается щелчок открытия трехстворчатого клапана, на высоте вдоха он прослушивается лучше.

Классическим признаком трикуспидального стеноза является диастолический шум (пресистолический или протодиастолический), выслушиваемый у основания мечевидного отростка, а также слева от грудины в пятом межреберье. На высоте вдоха диастолический шум усиливается.

Таким образом, аускультативная мелодия трикуспидального стеноза аналогична таковой при митральном стенозе, но шумы, присущие последнему, более интенсивны и могут маскировать симптоматику трикуспидального стеноза.

Следовательно, на основании данных только аускультации трикуспидальный стеноз диагностировать трудно, аускультативные данные позволяют лишь заподозрить трикуспидальный порок.

Пульс и артериальное давление не имеют каких-либо специфических признаков. Часто отмечается мерцательная аритмия и гипотония.

Венозное давление значительно повышено, а скорость кровотока замедлена.

Рентгенологическое исследование обнаруживает значительное увеличение правого предсердия: расширение границы сердца вправо, высокое расположение атриовазального угла, сглаженность сердечно-диафрагмального угла. Известное значение придается отсутствию легочного застоя (это особенно показательно, если больной наблюдается в течение ряда лет), а также отсутствию расширению ствола и ветвей легочной артерии. Отмечается увеличение тени верхней полой вены.

При сочетании трикуспидального стеноза с другими пороками могут наблюдаться соответствующие изменения со стороны других камер сердца. Необходимо подчеркнуть, что на фоне разнообразных рентгенологических изменений, обусловленных сочетанными многоклапанными пороками сердца, признаки трикуспидального стеноза могут остаться незамеченными (особенно если порок выражен нерезко).

Электрокардиограмма обнаруживает резко выраженные признаки гипертрофии правого предсердия, что выражается в увеличении амплитуды заостренных зубцов Р (или первой фазы двухвершинного зубца Р) во II, III aVF отведениях. В отведениях V_{1-2} наблюдается обычно двухфазный зубец Р с резким преобладанием первой (позитивной) фазы. Если в отведении V_{4-6} имеются двухвершинные зубцы Р, то первая вершина также увеличена по амплитуде относительно второй (равна или превышает ее).

Фонокардиограмма. Трикуспидальный стеноз обуславливает появление следующих признаков при регистрации ФКГ в пятом межреберье по левой парастеральной линии: пресистолический шум с ранним началом и ранним окончанием (его осцилляции не наслаиваются на I тон). Форма шума ромбовидная. Такое относительно изолированное положение пресистолического трикуспидального шума связано, очевидно, с более ранним началом и окончанием систолы правого предсердия по сравнению с систолой левого предсердия. У нижнего края грудины может регистрироваться «щелчок открытия» трикуспидального клапана.

Все аускультативные признаки трикуспидального стеноза значительно лучше фиксируются на ФКГ, если регистрацию проводить с задержкой дыхания на высоте вдоха.

Допплер-эхокардиография оказывает существенную помощь в распознавании трикуспидального стеноза, выявляя увеличение правого предсердия и повышение скорости транстрикуспидального кровотока.

Лечение

Трикуспидальный стеноз редко бывает настолько значительным, чтобы требовать вальвулотомии.

Недостаточность трехстворчатого клапана (трикуспидальная недостаточность)

Трикуспидальная недостаточность возникает в тех случаях, когда трехстворчатый клапан во время систолы правого желудочка не закрывает полностью правое атриовентрикулярное отверстие, вследствие чего происходит обратный ток (регургитация) крови из правого желудочка в правое предсердие.

Этиология

1. Недостаточность трехстворчатого клапана обычно развивается при сочетании расширения ПЖ и высокого давления в нем вследствие тяжелой легочной гипертензии или из-за препятствия в выносящем тракте. Изолированная дилатация ПЖ (например, при обширных дефектах межжелудочковой перегородки) или только повышение давления (например, при выраженном стенозе легочной артерии) не ведет к развитию трикуспидальной недостаточности.

2. Довольно редкой ее причиной бывает бактериальный эндокардит (преимущественно у наркоманов, практикующих внутривенные инъекции) или дисфункция папиллярных мышц при инфаркте ПЖ (органическая трикуспидальная недостаточность).
3. Иногда трикуспидальная недостаточность носит первичный характер, например при расщеплении створки клапана вследствие дефектов эндокарда, при тупой травме, а также при аномалии Эбштейна (смещение вниз, в полость ПЖ, деформированной створки трехстворчатого клапана) и карциноидном поражении, при котором клапан может быть фиксирован в полуоткрытом состоянии.
4. Еще реже трикуспидальную недостаточность вызывает миксоматозная дегенерация, ведущая к развитию пролапса, обычно в сочетании с пролапсом митрального клапана.
5. Средняя по тяжести или тяжелая трикуспидальная недостаточность часто возникает после успешной митральной вальвулотомии у больных с митральным стенозом, у которых до операции трикуспидальная регургитация отсутствовала или была незначительной. Вероятно, в этих случаях усиленный кровоток выявляет латентную трикуспидальную недостаточность.

Патогенез

Неполное смыкание створок трехстворчатого клапана вызывает во время систолы правого желудочка обратный ток крови из его полости в правое предсердие. Тяжесть трехстворчатой недостаточности определяется величиной обратного тока крови (регургитацией). Эта кровь вместе с кровью, поступающей из полых вен и коронарного синуса, переполняет правое предсердие, вызывая его дилатацию. В период систолы предсердий увеличенная масса крови поступает в правый желудочек, который расширяется еще больше. Развивается гипертрофия его миокарда. Таким образом, механизм компенсации при трикуспидальной недостаточности такой же, как при недостаточности митрального клапана. Зстой крови в полости правого предсердия сразу же передается на систему полых вен. При резко выраженной слабости правого предсердия оно представляет вместе с полыми венами как бы один резервуар, растягивающийся при систоле желудочков и далеко не полностью опорожняющийся при их диастоле.

Снижение сократительной функции правого желудочка приводит к резкому уменьшению количества крови, поступающей в легочную артерию, тем самым уменьшается зстой в сосудах малого круга, обусловленный одновременно существующим митральным пороком.

Клиническая картина определяется, с одной стороны, основным заболеванием, с другой – уменьшением выброса крови из правого желудочка и развитием зстоя в правом предсердии и системе полых вен.

Жалобы. Не считая симптомов низкого сердечного выброса, единственная специфическая жалоба больных с тяжелой трикуспидальной недостаточностью – это ощущение пульсации в области шеи, которое обусловлено высокими волнами регургитации в яремных венах, отражающими повышение давления в ПЖ. Нередко больных беспокоит тяжесть в правом подреберье в связи с зстоем крови в печени. Мерцание или трепетание предсердий, обычно наблюдаемые при увеличении правого предсердия, вызывают дополнительное снижение сердечного выброса и предрасполагают к внезапному развитию тяжелой сердечной недостаточности.

Объективное исследование. При *осмотре* в большинстве случаев обнаруживается выраженный акроцианоз с желтушным оттенком. Это связано с уменьшением минутного объема в сочетании с венозным зстоем, а также нарушением функции печени в результате длительного зстоя и развития фиброза.

Венозный зстой особенно четко проявляется в набухании шейных вен и их систолической пульсации – положительный венный пульс. Вследствие регургитации крови из правого желудочка в правое предсердие волна крови попадает в яремные вены, вызывая их пульсацию. Пульсацию яремных вен необходимо отличать от пульсации сонных артерий при недостаточности клапанов аорты. Пульсация вен имеет меньшую амплитуду и почти не ощущается пальпаторно. Дифференциация облегчается при одновременном исследовании пульса на лучевой артерии: если артериальный пульс мал, а пульсация шейных сосудов выражена достаточно четко, то последняя обусловлена венной пульсацией.

При *осмотре* и *пальпации* области сердца обнаруживается выраженная пульсация всей области сердца, а также эпигастрия, что обусловлено сокращениями значительно дилатированного правого желудочка. Верхушечный толчок может быть образован правым желудочком и четко не дифференцируется. Обычно в области верхушечного толчка определяется разлитая пульсация.

В области правого подреберья наблюдается пульсация печени, сходная по своему происхождению с положительным венным пульсом. Волна регургитации распространяется из правого желудочка через правое предсердие, нижнюю полую вену на систему печеночных вен и таким образом вызывает систолическую пульсацию печени. В этих случаях может наблюдаться «симптом качелей» – несовпадающая во времени пульсация области сердца и области печени (пульсация печени запаздывает по отношению к пульсации правого желудочка). Интересно отметить, что в области правого желудочка передняя грудная стенка делает пульсаторные движения, по фазе противоположные сердечным: выпячивание во время диастолы и втягивание во время систолы; это связано с перемещением больших масс крови на участке правый желудочек – печень. Все эти пульсаторные движения передней грудной стенки и печени выражены лишь при значительной недостаточности

сти трехстворчатого клапана. При нерезко выраженной недостаточности клапана такой яркой картины не наблюдается.

При **перкуссии** определяется значительное увеличение сердца. Смещение границы относительной тупости вправо обусловлено значительным увеличением правого предсердия. Дилатированный правый желудочек может образовывать левую границу сердца, оттесняя в таких случаях левый желудочек кзади.

При **аускультации** недостаточность трехстворчатого клапана обуславливает появление систолического шума, наиболее четко выслушиваемого у основания мечевидного отростка. Иногда этот шум лучше выслушивается в пятом межреберье по среднеключичной линии, что связано с поворотом значительно увеличенного правого желудочка, в результате чего трехстворчатый клапан также смещается. Систолический шум усиливается на высоте вдоха (симптом Карвалло), что объясняется увеличением объема регургитации и ускорением кровотока через правые отделы сердца. Систолический шум трехстворчатой недостаточности обычно не столь интенсивен, как шум при митральной недостаточности, в связи с меньшей силой сокращения правого желудочка и более низким давлением в его полости по сравнению с левым желудочком. Вероятно, вследствие этого систолический шум при трехстворчатой недостаточности весьма вариабелен в своей силе. Первый тон обычно ослаблен, так как отсутствует период замкнутых клапанов, однако имеющийся в большинстве случаев митральный стеноз препятствует проявлению этого симптома. Акцент II тона на легочной артерии обычно уменьшается, что связано с уменьшением застоя в малом круге кровообращения.

Пульс и артериальное давление не обнаруживают каких-либо характерных признаков.

Венозное давление значительно повышено, а скорость кровотока замедлена.

ЭКГ выявляет признаки различной степени перегрузки ПЖ в зависимости от тяжести трикуспидальной недостаточности и от того, обусловлена ли она легочной гипертензией. Иногда в отведении V1 регистрируются высокие остроконечные зубцы R, указывающие на перегрузку правого предсердия, или комплексы QR (характерны для увеличения правого предсердия на фоне правожелудочковой гипертрофии).

Фонокардиограмма при недостаточности трехстворчатого клапана закономерно обнаруживает клапанные признаки порока: систолический шум определенной локализации, выраженность которого определяется не только степенью клапанного дефекта, но также рядом

физиологических условий (зависимость от фаз дыхания). При записи ФКГ с основания мечевидного отростка обнаруживается выраженный систолический шум, начинающийся сразу после I тона. На высоте вдоха амплитуда шума усиливается. Эта проба помогает дифференцировать трикуспидальную недостаточность от митральной недостаточности, при которой систолический шум может распространяться к грудице и основанию мечевидного отростка. Вместе с тем, значительное увеличение правого желудочка и возникающая в результате этого ротация сердца приводят к тому, что трикуспидальный клапан проецируется в область выслушивания митрального клапана. Указанная проба и в этом случае позволяет дифференцировать шум трикуспидальной недостаточности от шума митральной недостаточности.

Рентгенологически обнаруживается расширение верхней поллой вены и правого предсердия (смещение правого контура тени сердца вправо), а также ПЖ (смещение левого контура влево). Расширение ПЖ может быть видно и на боковых рентгенограммах грудной клетки. Легочный застой обычно выражен нерезко и даже может отсутствовать, так что бросается в глаза несоответствие между значительно увеличенным сердцем и отсутствием застоя в малом круге кровообращения. Такое бывает лишь при снижении давления в малом круге.

Эхокардиограмма дает возможность оценить размеры увеличенных правых отделов сердца. Допплеровская и двумерная эхокардиография подтверждает диагноз. Катетеризация сердца и ангиография позволяют непосредственно наблюдать трикуспидальную регургитацию, а измерение давления в ПЖ дает представление о первичном или вторичном характере трикуспидальной недостаточности.

Лечение

Больные хорошо переносят в течение многих лет даже тяжелую трикуспидальную недостаточность (трехстворчатый клапан часто удаляют при инфекционном эндокардите у больных, прибегающих к внутривенному введению героина). Легочная гипертензия и высокое давление в ПЖ могут быть обусловлены поражением клапанов левых отделов сердца (например, митральным стенозом), нередко устранимым хирургически. В таких случаях трикуспидальную недостаточность часто корригируют путем аннулопластики во время операций на митральном клапане, чтобы предотвратить смерть больного от резкого снижения сердечного выброса.

Определение

Ревматизм (болезнь Сокольского-Буйо) – системное воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественной локализацией процесса в сердечно-сосудистой системе, развивающееся в связи с острой инфекцией (β -гемолитическим стрептококком группы А) у предрасположенных лиц и подростков (7-15 лет).

Эпидемиология

Ревматизм начинается в основном в детском возрасте. В возрасте до 3 лет и старше 30 лет заболеваемость первичным ревматизмом крайне редка. 70% случаев первичной заболеваемости приходится на возраст 7-15 лет. Женщины заболевают в 2-3 раза чаще мужчин.

Среди социальных условий, играющих определенную роль в развитии заболевания, следует отметить скученность в квартирах и школах, плохое питание детей, низкий уровень медицинской помощи.

В середине 80-х годов была зарегистрирована вспышка острой ревматической лихорадки (ревматизма) в континентальных штатах США. Среди причин этой вспышки:

- ослабление настороженности врачей в отношении ревматизма;
- неполное обследование и лечение пациентов со стрептококковым фарингитом;
- недостаточное знание клинической симптоматики острой фазы болезни вследствие редкой ее встречаемости.

Этиология

β -гемолитический стрептококк группы А – наиболее частая причина поражения верхних дыхательных путей и последующего развития ревматизма. Одним из условий развития ревматизма являются острота носоглоточной стрептококковой инфекции и недостаточно эффективное ее лечение.

О значении стрептококковой инфекции при ревматизме косвенно свидетельствуют:

- эпидемиологические наблюдения (развитие ревматизма в первые месяцы формирования закрытых коллективов);
- серологические данные: наличие у больных ревматизмом противострептококковых антител в крови;
- клинические наблюдения (связь ревматизма со стрептококковым тонзиллитом в 90% случаев ревматизма).

Необходимо отметить, что этиология ревматизма в настоящее время еще не окончательно выяснена. Дело в том, что из всего контингента переболевших острой носоглоточной инфекцией ревматизмом заболевают лишь 1-3%, тогда как все многообразие клиники ревматизма не объясняется одной только связью с β -гемолитическим стрептококком группы А.

Поэтому сегодня этиология ревматизма имеет формулу:

Стрептококк + иммунопатология + X-фактор = Ревматизм (А. F. Coburn).

X-фактор – это индивидуальная предрасположенность организма к ревматизму, т. е. генетическая концепция полигенного типа наследования ревматизма.

Патогенез

На начальных стадиях заболевания в развитии основных клинических проявлений ревматизма большая роль принадлежит повреждающему действию продуктов жизнедеятельности стрептококка на клеточные мембраны, сосудистую проницаемость и др. с развитием неспецифического воспаления.

По ходу заболевания развивается иммунопатологическая реактивность, синонимами которой являются аутоиммунный процесс, аутоагрессия. Именно с аутоагрессией связана хронизация процесса и все многообразие клинических проявлений ревматизма.

Аутоагрессия у больных ревматизмом возникает на почве общности антигенов стрептококка и миокарда. В результате появляются антистрептококковые антитела, перекрестно реагирующие с антигенами сердца. Другими словами, противострептококковые антитела являются одновременно и антикардиальными. Тем самым

включается иммунопатологический процесс, обуславливающий специфическую воспалительную реакцию сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, комплекс механизмов воспаления и аутоагрессии лежит в основе патогенеза ревматизма как системного сосудисто-соединительнотканного заболевания.

Иммунопатология острой ревматической лихорадки

Четко доказана связь между инфекцией верхних дыхательных путей, вызванной В-гемолитическим стрептококком группы А, и последующим развитием острого ревматизма.

Стрептококковая инфекция, особенно массивная, оказывает прямое токсическое или опосредованное повреждающее действие на ткани посредством большого количества различных клеточных и внеклеточных антигенов и токсинов. Среди них основную роль играет М-протеин клеточной стенки, являющийся фактором вирулентности. Кроме того, стрептококки могут выделять широкий спектр соматических и внеклеточных веществ, обладающих токсическими и антигенными свойствами. К ним относятся стрептолизины О и S, стрептокиназа и гиалуронидаза, протеины, дезоксирибонуклеаза В и др. Эти вещества способны повреждать различные клетки и ткани организма.

Установлено, что в сложном патогенезе ревматизма большая роль отводится иммунному воспалению, а также иммунопатологическим процессам, при которых стрептококковые антигены и противострептококковые антитела принимают самое активное участие. При этом наибольшее подтверждение имеет концепция о роли перекрестно реагирующих антигенов – антигенных компонентов стрептококка и тканей организма.

Результаты исследований во время вспышек стрептококковых инфекций и следовавших за ними подъемов заболеваемости острой ревматической лихорадкой (ОРЛ) поставили вопрос о существовании «ревматогенных» штаммов β-гемолитического стрептококка группы А, которые обладают следующими свойствами:

- тропность к носоглотке;
- большая гиалуронозная капсула;
- формирование мукоидных колоний на кровяном агаре и коротких цепей в бульонных культурах;
- индукция типоспецифических антител;
- высокая контагиозность;
- наличие крупных молекул М-протеина на поверхности штаммов;
- характерная генетическая структура М-протеина;
- наличие в молекулах М-протеина эпитопов, перекрестно реагирующих с различными тканями макроорганизма хозяина – миофибриллами, синовиальной жидкостью, мозгом, сарколеммальной мембраной мышечных волокон миокарда.

Эта близость антигенного состава создает возможность длительного персистирования стрептококка в

организме, так как может возникнуть состояние частичной иммунологической толерантности, когда иммункомпетентная система отвечает недостаточной выработкой антител к стрептококковому антигену.

Полученные данные подкрепили также концепцию молекулярной мимикрии как основного патогенетического механизма реализации стрептококковой инфекции в ОРЛ за счет того, что образующиеся в ответ на антигены стрептококка антитела, реагируют с аутоантигенами хозяина. М-протеин обладает свойствами суперантигена, т. е. способен вызывать сильную активацию Т- и В-лимфоцитов без предварительного процессинга антигенпредставляющими клетками и взаимодействия с молекулами класса II главного комплекса гистосовместимости (МНС) и индуцировать эффект аутоиммунитета. Приобретенный аутоиммунный ответ может быть усилен последующим инфицированием «ревматогенными» штаммами, содержащими перекрестно – реактивные эпитопы.

Доказана роль клеточных и гуморальных иммунных реакций в патогенезе ОРЛ. В частности, продемонстрирована возможность участия антител к стрептолизину-О в формировании циркулирующих иммунных комплексов, уровень которых коррелировал с наличием изменений на ЭКГ (атриовентрикулярные диссоциации и блокады).

Стойко высокий уровень IgG антител к кардиолипину и неоптерину у больных с ревматическими пороками сердца (РПС) дает основание предполагать, что данные маркеры могут выступать в качестве факторов риска развития клапанной патологии.

Получены свидетельства о значительной роли клеточных иммунных реакций в целом и растворимых медиаторов иммунной системы (цитокинов), в частности, в патогенезе ОРЛ. Показана ассоциация развития иммунопатологического процесса при ОРЛ с увеличением сывороточных концентраций провоспалительных цитокинов, синтезируемых периферическими мононуклеарными клетками (ИЛ_{1α}, ФНО_α, ИЛ₆ и др.). Выявленное нарастание у больных концентрации растворимых форм рецепторов ИЛ₂ характеризует активацию Т-лимфоцитов. Найдены изменения количественного соотношения Т- и В-лимфоцитов и их функциональной активности.

Однако одного стрептококкового воздействия недостаточно для развития ревматизма. Для его возникновения нужна индивидуальная гипериммунная реакция организма на стрептококковые антигены, достаточная продолжительность этого ответа и, видимо, наличие предварительной сенсibilизации.

При изучении генетической предрасположенности к заболеванию установлено, что для ОРЛ наиболее вероятно мультифакториальная модель наследуемости, основанная на совместном участии в формировании подверженности болезни большого числа генетических и средовых факторов. Об этом говорят:

- семейная предрасположенность в возникновении ревматической лихорадки (значительное превышение распространенности болезни среди представителей первой степени родства над частотой в популяции);
- клинический полиморфизм;
- преимущественное заболевание представителей одного из полов (женщин);
- ассоциация заболевания с определенными группами крови – А (II) и В (III) и фенотипами кислой эритроцитарной фосфатазы;
- определенными дерматоглифическими маркерами (перераспределение узорного феномена на пальцах);
- открытие В-лимфоцитарного аллоантигена, определяемого с помощью моноклональных антител – Д 8/17, который является генетическим маркером наследственной предрасположенности к заболеванию (частота выявления у больных ОРЛ и РПС от 92 до 100% против 10-15 % в контрольных группах);
- изучается место антифосфолипидных антител в развитии различных клинических проявлений ревматической лихорадки.

Таким образом, в развитии заболевания большая роль принадлежит стрептококку, оказывающему многогранное воздействие, которое реализуется только в предрасположенном организме и обуславливает многообразие клинических проявлений. Патогенез РЛ обусловлен развитием сложных иммунопатологических процессов под влиянием ревмотогенных штаммов возбудителя, компоненты которого способны активировать клеточно-опосредованный и гуморальный иммунный ответ, развитие аутоиммунных реакций, в том числе за счет перекрестно реагирующих аутоантител, циркулирующих и фиксированных иммунных комплексов. (В. А. Насонова, 2000.)

Морфология разных стадий ревматизма

Основным местом развития патологического процесса является соединительная ткань, где патологические изменения протекают в четырех фазах:

- 1 фаза – мукоидное набухание;
- 2 фаза – фибриноидное набухание (или фибриноидный некроз);
- 3 фаза – гранулематоз (появление гранулем Ашоффа-Талалаева);
- 4 фаза – склероз.

Классификация

1. Фаза болезни:
 - 1.1. Активная: активность I, II, III степени.
 - 1.2. Неактивная.
2. Клинико-анатомическая характеристика поражения:
 - 2.1. Сердца:
 - 2.1.1. В активную фазу:
 - ревмокардит первичный без поражения клапанов;

- ревмокардит возвратный с пороком клапанов (каким);
- ревмокардит без явных сердечных поражений.

2.1.2. В неактивную фазу:

- миокардиосклероз ревматический;
- порок сердца (какой).

2.2. Других систем и органов:

2.2.1. В активную фазу:

- полиартрит, серозиты (плеврит, перитонит, абдоминальный синдром);
- хорея, энцефалит, менингоэнцефалит, церебральный васкулит, нервно-психические расстройства;
- васкулиты, нефриты, гепатит, пневмония, поражение кожи, ирит, иридоциклит, тиреоидит.

2.2.2. В неактивную фазу:

- последствия и остаточные явления перенесенных внесердечных поражений.

3. Характер течения:

- 3.1. Острое, подострое, затяжное.
- 3.2. Непрерывное, рецидивирующее.
- 3.3. Латентное.

4. Недостаточность кровообращения:

H_0 , H_I , H_{II} , H_{III} .

Клиническая картина

Ревматизм – системное заболевание и несмотря на полиморфизм клинических проявлений и широкий диапазон вариантов течения, ревматизму свойствен ряд особенностей:

- связь с перенесенной острой стрептококковой инфекцией;
- наличие «абсолютных признаков ревматизма» – критериев Киселя-Джонса;
- склонность к формированию порока сердца.

Кроме того, в развитии ревматизма можно выделить три периода:

1-й период – продолжается 2-4 недели после острой стрептококковой инфекции, протекает бессимптомно или с явлениями затянувшейся реконвалесценции.

2-й период – период клинически очевидной болезни с развитием полиартрита, кардита и другими клиническими, морфологическими и иммунобиохимическими изменениями, характерными для первичного ревматизма.

3-й период – период многообразных проявлений возвратного ревматизма с прогрессированием тяжести пороков сердца и развитием сердечной недостаточности.

Особенности течения современного ревматизма:

- редкость тяжелого течения ревматического кардита;
- уменьшение в несколько раз повторных атак болезни;
- тенденция к переходу заболевания в моносиндромные формы;
- учащение малосимптомных и латентных вариантов течения.

Центральное место в клинической картине ревматизма занимает **кардит**.

Данный термин следует считать верным, поскольку не всегда удастся топически различить по клинической симптоматике эндо-, мио- и панкардит. Наиболее закономерным при ревматизме является эндомиокардит. Панкардит развивается в более тяжелых случаях.

Хотя ревматизм поражает различные органы и ткани, ведущим синдромом является кардиальный. В основном именно поражение сердца решает проблему выздоровления, инвалидности и выживаемости больного.

Диагностика кардита является комплексной оценкой состояния больного и основывается на следующих симптомах:

1. Жалобы больного:

- усталость, неопределенно плохое самочувствие, особенно при физическом напряжении;
- нарушения ритма сердца, большей частью экстрасистолия, склонность к тахикардии, приступы пароксизмальной тахикардии, иногда брадикардия;
- одышка при физической нагрузке, что более характерно для миокардита и панкардита;
- боли в области сердца.

2. Данные объективного обследования.

Пульс становится лабильным, отмечается тахикардия, не соответствующая температуре тела, реже брадикардия.

При повторной перкуссии сердца отмечается постепенное расширение границ сердца.

Тоны сердца приглушены. В зависимости от характера образующегося клапанного порока и изменения гемодинамики можно определить патологический акцент на верхушке или на проекции легочной артерии. Появляются характерные для клапанного порока шумы. Следует отметить, что не всякое появление шума в начальной стадии заболевания можно расценивать в качестве признака повреждения клапана. Например, систолический шум, появляющийся в стадии мукоидного набухания, обусловлен расширением левого венозного отверстия и понижением тонуса папиллярных мышц. Шум исчезает при улучшении состояния пациента. Систолический шум может также появиться при миокардите вследствие расширения левого желудочка.

В диагностике ревмокардита важное место занимают ЭКГ и ЭхоКГ.

ЭКГ-признаки ревмокардита:

1. Изменение зубца Р (зазубренность, двугорбость, снижение или увеличение вольтажа).
2. Нарушение проводимости:
 - удлинение зубца Р;
 - АВ-блокады.
3. Изменение конечной части желудочкового комплекса QRS-T в виде смещения книзу интервала ST и появление сглаженного или отрицательного зубца Т.

4. Нарушения ритма:

- синусовая тахикардия (реже брадикардия);
- синусовая аритмия;
- экстрасистолия;
- мерцательная аритмия.

ЭхоКГ – метод ультразвуковой визуализации сердца, позволяет верифицировать:

1. Эндокардит (наличие вегетаций на створках митрального и аортального клапанов, на хордальных нитях плюс признаки стеноза (недостаточности) клапанов сердца).
2. Миокардит (расширение полостей сердца, снижение фракции выброса).
3. Перикардит (наличие выпота и сепарация листков перикарда).

Заканчивая описание ревмокардита, необходимо еще раз вспомнить о том, что ревмокардит бывает первичный (при первой атаке ревматизма, без порока) и возвратный (с пороком сердца). Возвратный ревмокардит сохраняет черты первичного, но процесс тяжелее и по мере возникновения новых обострений ревматизма все выраженнее протекает с сочетанными и комбинированными пороками сердца, приобретая хроническое, затяжное течение и осложняясь хронической сердечной недостаточностью.

Ревматический полиартрит является одним из главных клинических проявлений преимущественно первичного ревматизма, реже возвратного ревматизма. Ревматический полиартрит в большинстве случаев развивается одновременно с кардитом, однако параллелизм этих явлений необязателен.

Достаточно хорошо известны случаи кардита, не сопровождающиеся полиартритом. Однако полиартрит без кардита при ревматизме – нонсенс.

Ревматический полиартрит характеризуется поражением преимущественно коленных, голеностопных, локтевых, плечевых и лучезапястных суставов. Поражение суставов носит мигрирующий характер и не приводит к стойкой их деформации. Отмечается быстрый эффект (в течение нескольких дней и даже часов) после назначения нестероидных противовоспалительных препаратов.

Ревматическая хорея (пляска святого Витта) относится к основным проявлениям ревматизма. Малая хорея развивается главным образом у детей и подростков, чаще девочек. Клиническая симптоматика хореи весьма характерна: внезапно меняется психическое состояние ребенка – развивается эгоистичность, эмоциональная неустойчивость или, напротив, пассивность, рассеянность, утомляемость, агрессивность. Одновременно возникают двигательное беспокойство с гиперкинезами и мышечная слабость с мышечной гипотонией. Гиперкинезы проявляются гримасничаньем, невняtnостью речи, дизартрией, нарушением почерка, невозможностью удерживать предметы сервировки стола при еде, общим двигательным беспокойством, некоординированными беспорядочными движениями.

Поражения кожи. В основе поражения кожи при ревматизме лежит ревматический васкулит. Поражения кожи проявляются кольцевидной эритемой и ревматическими узелками, которые являются патогномоничными признаками ревматизма. Однако в последние годы поражения кожи наблюдаются редко.

Кольцевидная эритема – бледно-розовые едва заметные высыпания в виде тонкого кольцевидного ободка с четким наружным и менее четким внутренним краями. Элементы сливаются в причудливые формы на плечах и туловище, реже на ногах, шее, лице. Кожная сыпь не сопровождается какими-либо субъективными ощущениями и обычно проходит бесследно.

Ревматические узелки – размером от просяного зерна до фасоли в виде плотных малоподвижных безболезненных образований, располагающихся в фасциях, апоневрозах, по периосту, суставным сумкам, в подкожной клетчатке.

Излюбленная локализация – разгибательные поверхности локтевых, коленных, пястно-фаланговых суставов, области лодыжек, остистых отростков позвонков и др. Ревматические узелки появляются незаметно для больных и в течение 1-2 месяцев подвергаются обратному развитию без остаточных явлений.

Поражения почек. Встречается довольно часто (до 50%) – от преходящего токсического постинфекционного нефрита до гломерулонефрита и застойной почки при тяжелой сердечной недостаточности. Маломанифестная симптоматика ревматического гломерулонефрита – главная причина редкой диагностики в клинике этого системного признака ревматизма. Поражение почек развивается на почве ревматического васкулита, однако крайне редко является клинически ведущим симптомокомплексом.

Диагностика ревматизма

Диагноз ревматизма представляет собой сложный вопрос. Это связано, во-первых, с полиморфизмом клинической картины заболевания, и, во-вторых, с необходимостью дифференцировать ревматизм от ряда сходных по симптоматике заболеваний, в частности, кардитов другой этиологии.

Известно, что ревматология не имеет в своем распоряжении ни одного специфического теста для диагностики ревматизма. Поэтому используется синдромный метод оценки данных, получаемых при обследовании больного. Указанный принцип был положен в основу известным отечественным педиатром А. А. Кисселем (1940 г.) при разработке диагностических критериев ревматизма. В качестве основных автор выделил пять синдромов (мигрирующий полиартрит, кардит, хорея, кольцевидная эритема, ревматические узелки), каждый из которых считал патогномоничным для ревматизма, обратив внимание и на диагностическую значимость их сочетания. В 1944 г. американский кардиолог Т. Д. Джонс отнес указанную

пентаду синдромов к «большим» диагностическим критериям, выделив наряду с ними «малые» клинические и лабораторные параметры. Впоследствии схема Джонса была неоднократно модифицирована Американской кардиологической ассоциацией и получила широкое распространение.

В настоящее время в соответствии с рекомендациями ВОЗ для ревматизма (точнее, для острой ревматической лихорадки) в качестве международных применяются следующие диагностические критерии Кисселя-Джонса, пересмотренные Американской кардиологической ассоциацией в 1992 г.:

1. Большие критерии:
 - 1.1. Кардит.
 - 1.2. Полиартрит.
 - 1.3. Хорея.
 - 1.4. Кольцевидная эритема.
 - 1.5. Подкожные ревматические узелки.
2. Малые критерии:
 - 2.1. Клинические:
 - 2.1.1. Артралгия.
 - 2.1.2. Лихорадка.
 - 2.2. Лабораторные:
 - 2.2.1. Повышенные острофазовые реагенты (СОЭ, СРБ).
 - 2.3. Удлинение интервала PQ.
3. Данные, подтверждающие предшествовавшую стрептококковую инфекцию:
 - 3.1. Позитивная стрептококковая культура из зева или положительный тест быстрого определения стрептококкового антигена.
 - 3.2. Повышенные или повышающиеся титры противострептококковых антител.

Наличие двух больших критериев или одного большого и двух малых в сочетании с данными, документально подтверждающими предшествовавшую инфекцию стрептококками группы А, свидетельствует о высокой вероятности ревматизма.

В недавнем прошлом отечественная школа ревматологов включала в большие критерии ревматизма еще два:

6-й критерий – ревматический анамнез – указание на хронологическую связь болезни с недавно перенесенной носоглоточной (стрептококковой) инфекцией, повторные ангины или катары верхних дыхательных путей, наличие больных ревматизмом в семье, соседей по парте в школе или по рабочему месту на производстве;

7-й критерий – доказательство *ex juvantibus* – бесспорное улучшение течения болезни под влиянием 3-5-дневного антиревматического лечения.

Однако данное дополнение, которое внес А. И. Нестеров (1973 г.), не получило международного признания и на сегодня забыто как зарубежными, так и отечественными ревматологами (может быть, совершенно напрасно?).

Клинико-лабораторная диагностика активности ревматического процесса

1. При I степени активности клинические и инструментальные проявления ревматизма едва выявляются, лабораторные показатели изменены незначительно по сравнению с нормой.
2. При II степени умеренно повышается температура, наблюдаются умеренные признаки ревмокардита, полиартралгии или признаки хореи. Лабораторные показатели воспалительной активности изменены умеренно.
3. При III степени (максимальной) все клинические проявления ярко выражены, лабораторные показатели значительно изменены.

Дифференциальный диагноз

На ранних стадиях ревматизм имеет много общих черт с другими патологическими состояниями, также начинающимися с острого полиартрита:

- сепсис;
- инфекционный эндокардит;
- ревматоидный артрит.

Первичный ревмокардит следует дифференцировать с многочисленными неревматическими миокардитами:

- вирусный миокардит;
- аллергический миокардит;
- инфекционный эндокардит.

Лечение

1. Антибиотикотерапия.

После того, как впервые поставлен диагноз ревматизма, следует провести курс лечения пенициллином, что позволяет удалить из организма стрептококки группы А. Пенициллины вводят парентерально в суточной дозе 4 000 000 ЕД взрослым и 600 000 ЕД детям в течение 10-14 дней.

Попытки уменьшить выраженность повреждения сердца ранним назначением пенициллина в острой фазе ревматизма оказались безуспешными.

После окончания лечения пенициллином дальнейшая профилактика стрептококковой реинфекции осуществляется по следующей схеме:

- ежемесячное введение 1 500 000 ЕД бициллина-5.

Лица моложе 18 лет получают такую терапию постоянно. Минимальный период профилактики у лиц старше 18 лет при отсутствии кардита должен быть не менее 5 лет.

Некоторые специалисты считают, что у каждого больного, перенесшего ревматизм, бицилинопрофилактика должна быть пожизненной или, по крайней мере, проводиться до тех пор, пока больной имеет тесный контакт с детьми (поскольку у детей частота носительства стрептококка А выше, чем у взрослых).

2. Супрессивная терапия.

При I-II степени активности лечение ревматизма можно начинать с ацетилсалициловой кислоты (аспирин) в дозе 6-8 г/сут (до появления клинического эффекта или признаков системной токсичности – звон в ушах, головная боль, гиперпноэ).

В случае, если не удастся снизить температуру тела или добиться улучшения функции сердца, следует назначить лечение кортикостероидами.

При III степени активности лечение начинают сразу с кортикостероидов. Преднизолон назначают в дозах 60-120 мг/сут и более при необходимости.

После того, как с помощью аспирина или преднизолона удастся подавить активность воспалительного процесса, лечение следует продолжить до тех пор, пока СОЭ не достигнет значений, близких к физиологической норме, и проводить далее в течение еще нескольких недель.

Во избежание развития синдрома отмены по окончании приема кортикостероидов за 2 недели до полного прекращения лечения следует начать принимать препараты салициловой кислоты. Прием аспирина затем может продолжаться еще в течение 2-3 недель.

Профилактика рецидивов. Наиболее эффективно ежемесячное введение бициллина-5 в дозе 1,5 млн ЕД, как было указано выше, либо бензатин бензилпенициллина по 2,4 млн ЕД в/м раз в 3 недели.

Профилактика первичных ревматических атак. Раннее и адекватное лечение при инфекционном поражении глотки, вызванном стрептококком, позволяет избежать первичной атаки ревматизма.

Лечение осуществляется пенициллином. При повышенной к нему чувствительности пенициллин заменяют эритромицином в дозе 1 г/сут в течение 10 дней.

Определение

Миокардиты — это очаговое или диффузное поражение миокарда воспалительной природы, вызванное инфекционными или неинфекционными факторами, сопровождающееся нарушением сократимости, автоматизма, проводимости и возбудимости миокарда, склонное к хроническому течению с формированием кардиосклероза и сердечной недостаточности преимущественно у молодых людей.

Эпидемиология

Распространенность миокардитов неизвестна. Легкие формы миокардита протекают бессимптомно и не регистрируются. Известны цифры встречаемости миокардита при различных заболеваниях – при дифтерии в 20-30% случаев, при СКВ до 8%, при ревматоидном артрите 4-30%.

При рутинном патологоанатомическом исследовании умерших в многопрофильных неинфекционных больницах миокардит как причина смерти диагностируется в 0,2-0,4% всех вскрытий. По данным целенаправленного исследования признаки воспалительного поражения миокарда обнаружены в 4-9% аутопсий.

Необходимо подчеркнуть, что миокардит – болезнь преимущественно молодых людей. Средний возраст заболевших не превышает 30 лет.

Летальность при миокардите зависит от многих причин и составляет по разным авторам от 0,03% до 26%.

Этиология

Выделяют две группы этиологических факторов – инфекционные и неинфекционные.

1. Инфекционные факторы:

- 1.1. Вирусные (вирусы гриппа, Коксаки, ЕСНО, инфекционного мононуклеоза, краснухи, ветряной оспы и др.).
- 1.2. Бактериальные (дифтерия, скарлатина, брюшной тиф, туберкулез).
- 1.3. Риккетсиозные (сыпной тиф, лихорадка Ку).
- 1.4. Спирохетозные (сифилис, возвратный тиф, лептоспироз).

1.5. Паразитарные (токсоплазмоз, болезнь Чагаса, трихинеллез).

1.6. Грибковые (аспергиллез, актиномикоз, кандидоз).

2. Неинфекционные факторы:

2.1. Аллергические (пищевая аллергия, лекарственная аллергия, ожоговая болезнь, системные заболевания соединительной ткани, бронхиальная астма).

2.2. Токсико-аллергические (тиреотоксикоз, уремия, алкоголизм).

Патогенез

Поражение миокарда встречается практически при любых инфекциях. При этом известны 4 механизма повреждения кардиомиоцитов инфекционными агентами:

1. Прямое миокардиоцитолитическое действие вследствие миокардиальной инвазии и репликации возбудителя.
2. Повреждение кардиомиоцитов инфекционными токсинами, циркулирующими в крови при системных инфекциях
3. Повреждение кардиомиоцитов провоспалительными цитокинами и другими БАВ, циркулирующими в крови при генерализованном воспалении.
4. Повреждение кардиомиоцитов цитотоксическими Т-лимфоцитами и противoinфекционными антителами, перекрестно реагирующими с миокардиоцитами.

Классификация

1. По этиологии:

1.1. Инфекционные миокардиты:

- вирусные миокардиты;
- бактериальные миокардиты;
- риккетсиозные миокардиты;
- спирохетозные миокардиты;
- паразитарные миокардиты;
- грибковые миокардиты.

1.2. Неинфекционные миокардиты:

- аллергический миокардит;
- токсико-аллергический миокардит.

2. По распространенности:
 - 2.1. Очаговый миокардит.
 - 2.2. Диффузный миокардит.
3. По течению:
 - 3.1. Острый.
 - 3.2. Подострый.
 - 3.3. Рецидивирующий.
 - 3.4. Хронический.
 - 3.5. Абортивный.
4. По клиническим проявлениям:
 - 4.1. Малосимптомный.
 - 4.2. Псевдокоронарный.
 - 4.3. Аритмический.
 - 4.4. Тромбэмболический.
 - 4.5. Асистолический (декомпенсированный).
 - 4.6. Смешанный.
5. По степени тяжести:
 - 5.1. Легкая форма.
 - 5.2. Среднетяжелая форма.
 - 5.3. Тяжелая форма.

Клиническая картина.

1. Жалобы:
 - одышка;
 - сердцебиение;
 - кардиалгии;
 - боль в правом подреберье.
2. Анамнез:
 - хронологическая связь с перенесенной инфекцией;
 - связь с другими потенциальными этиологическими факторами.
3. Осмотр, перкуссия:
 - бледность;
 - акроцианоз;
 - патологические формы пульса;
 - кардиомегалия;
 - гепатомегалия;
 - отеки.
4. Аускультация:
 - тахикардия, реже брадикардия, аритмия;
 - ослабление 1 тона;
 - глухие тоны;
 - систолический шум митральной регургитации;
 - ритм галопа.
5. ЭКГ:
 - синусовая тахикардия, реже брадикардия;
 - снижение вольтажа;
 - изменение величины и продолжительности зубца R;
 - изменения фазы реполяризации (диффузные, локализованные);
 - нарушения ритма;
 - очаговые изменения в миокарде;
 - блокады ножек пучка Гиса;
 - блокады АВ-проводимости;
 - дисфункция синусового узла.

6. ЭхоКГ:
 - расширение полостей сердца;
 - нарушение сократимости миокарда (диффузное, реже сегментарное);
 - снижение ФВ;
 - дисфункция клапанов.
7. R-логическое исследование:
 - увеличение размеров сердечной тени;
 - признаки застоя по малому кругу.
8. Лабораторные исследования:
 - повышение в плазме активности КФК и тропонина I;
 - повышение острофазовых показателей (СРБ, серомукоид, СОЭ);
 - маркеры инфекции.
9. Катетеризация сердца и трансвенозная эндомиокардиальная биопсия.

Критерии оценки степени тяжести миокардита

- 1 степень – легкая форма:
 - кардиомегалии нет;
 - сердечной недостаточности нет;
 - нарушения проводимости нет.
- 2 степень – среднетяжелая форма:
 - кардиомегалия;
 - ЭхоКГ признаки дисфункции левого желудочка;
 - АВ-блокада 1 степени;
 - монофасцикулярная блокада пучка Гиса;
 - признаки дисфункции синусового узла;
 - застойной сердечной недостаточности нет.
- 3 степень – тяжелая форма:
 - кардиогенный шок;
 - застойная сердечная недостаточность;
 - синдром Морганьи-Эдамса-Стокса;
 - желудочковые экстрасистолы высоких градаций (по Лауну), тахиаритмии (кроме синусовой);
 - АВ-блокада 2-3 степени;
 - блокада 2-3 ветвей пучка Гиса;
 - ЭКГ-признаки очаговых изменений миокарда.

Критерии диагноза

Для диагностики острых диффузных миокардитов существуют диагностические критерии Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (1981), которые делятся на 2 группы: большие и малые.

1. Большие критерии:
 - хронологическая связь перенесенной инфекции с появлением в последующие 7-10 и более дней кардиомегалии;
 - застойная сердечная недостаточность;
 - кардиогенный шок;
 - синдром Морганьи-Эдамса-Стокса;
 - патологические изменения на ЭКГ (нарушения ритма, проводимости и др.);
 - повышение активности кардиоспецифических ферментов в сыворотке крови.

2. Малые критерии:

- лабораторное подтверждение факта перенесенной инфекции;
- появление тахикардии;
- ослабление 1 тона;
- ритм галопа.

Сочетание признаков перенесенной инфекции и 2-х больших критериев или 1-го большого и 2-х малых считается достаточным для постановки диагноза «миокардит».

Дифференциальный диагноз

Проводим с коронарной болезнью сердца (в первую очередь с острым инфарктом миокарда), поражением сердца этанолового генеза, инфекционным эндокардитом, острой ревматической лихорадкой.

Лечение

1. Постельный режим с постепенной активизацией больного.
2. Гипоаллергенная диета.
3. Антибиотики – существенной роли при лечении небактериальных миокардитов не играют, а при аллергических миокардитах их применение небезопасно.
4. Противовирусные препараты, НПВС, кортикостероиды и иммунодепрессанты – убедительных доказательств благоприятного влияния на исход миокардитов не получено. Считается, что кортикостероиды следует применять только при наличии актив-

ного воспалительного процесса и явной неэффективности мероприятий по лечению сердечной недостаточности. Кортикостероиды в этой ситуации лучше использовать вместе с иммунодепрессантами (азатиоприном и циклоспорином А). Следует помнить, что имеющиеся данные об эффективности иммунодепрессантов при миокардитах малоубедительны, поскольку уменьшение морфологических признаков воспаления далеко не всегда сопровождается улучшением клинического состояния и прогноза больных. Американским исследователям не удалось продемонстрировать преимущества комбинации преднизолона с циклоспорином перед плацебо в ходе лечения миокардитов (исследование American Myocarditis Treatment Trial).

5. Лечение сердечной недостаточности – проводится по общим правилам с использованием ингибиторов АПФ, мочегонных препаратов и сердечных гликозидов.
6. Трансплантация сердца – средство выбора при нарастании сердечной недостаточности.

Исходы

Исходы миокардитов у выживших включают 4 варианта:

1. Выздоровление.
2. Миокардитический кардиосклероз.
3. Дилатационная кардиомиопатия.
4. Внезапная смерть.

Определение

Инфекционный (септический) эндокардит – это бактериальная инфекция клапанов сердца или эндокарда, развившаяся в связи с наличием врожденного или приобретенного порока сердца, реже на интактных клапанах. Закономерно выявляется бактериемия. При отсутствии лечения всегда заканчивается летально.

Эпидемиология

Заболевание впервые описано в 1884 г А. П. Ланговым в России и в 1885 г. W. Osler в Германии.

Инфекционный эндокардит (ИЭ) является бактериальной инфекцией с тяжелым клиническим течением, заканчивающимся фатально без лечения, и летальностью 15-40%, несмотря на усилия опытных клиницистов и хирургов. ИЭ обычно описывают как инфекцию эндокарда, а термин ИЭ стали использовать с 1966 г. Естественное развитие ИЭ в XX веке значительно изменилось.

До появления антимикробных препаратов в 90% случаев ИЭ был вызван зеленым стрептококком, попадающим в область сердца в результате транзиторной бактериемии вследствие инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей чаще всего у молодых людей с ревматическими пороками сердца.

В последние годы произошли некоторые изменения в структуре заболеваемости:

1. С развитием кардиохирургии возрастает количество случаев ИЭ, связанного с имплантацией искусственного клапана сердца.
2. Наркомания способствует росту удельного веса грибковых эндокардитов. Сама по себе наркомания – фактор риска эндокардита, провоцируемого частыми внутривенными вливаниями наркотиков, проводимыми в антисанитарных условиях. А грибковый эндокардит обусловлен, по-видимому, тем, что у наркоманов, как правило, снижен иммунитет, что делает их организм более податливым микозам.

3. Несколько изменился и демографический состав больных. Теперь эндокардит чаще диагностируется у людей пожилого и старческого возраста, у которых воспалительный процесс развивается на фоне склеротического изменения клапанов сердца или постинфарктной аневризмы. Нередко он возникает и при пролапсе митрального клапана, его мукоидной дегенерации и миксомах.
4. Все больше становится больных, у которых эндокардит протекает без лихорадки с ведущим синдромом поражения какого-либо одного органа (например, нефропатией, анемией и т. д.).

Этиология

Таблица 1

Этиология инфекционного эндокардита (Л. С. Страчунский, Ю. Б. Белоусов, 2003)	
Стрептококки	55-62
Зеленящие стрептококки	30-40
Другие стрептококки	15-25
Стафилококки	20-35
<i>S. aureus</i>	10-27
Коагулазонегативный стафилококк (КНС)	1-3
Энтерококки	5-18
Грибы	2-4
Микроорганизмы других групп	менее 5
Смешанная инфекция	1-2
Возбудитель не обнаружен	5-24

Необходимо подчеркнуть, что при ИЭ частота выделения стрепто- и стафилококков составляет примерно 75-87%. Большинство авторов отмечает возрастание доли стрептококков (62%) в том числе зеленым, в структуре возбудителей ИЭ и оттеснение стафилококков на вторую позицию (35%). Третье место среди возбудителей ИЭ прочно занимают энтерококки (18%). Грамотрицательные бактерии в 5% случаев были причиной заболевания. Остальные микроорганизмы встречались в единичных случаях.

Этиология ИЭ зависит от предрасполагающего состояния пациента:

1. Стоматологические манипуляции (зеленящий стрептококк).
2. Парентеральное употребление наркотиков (золотистый стафилококк; стрептококки группы А; грамотрицательные бактерии; грибы).
3. Протезирование сердечных клапанов:
 - до 2 месяцев после операции (стафилококк эпидермальный; грамотрицательные бактерии; энтерококки);
 - более 2 месяцев после операции (стрептококк; дифтериеподобная бактерия; энтерококки).
4. Инфекции мочевого тракта (энтерококки; грамотрицательные бактерии).
5. Флебиты, связанные с введением катетера (золотистый стафилококк; *Candida*; грамотрицательные бактерии).
6. Алкоголизм (пневмококки).
7. Рак толстой кишки (*Streptococcus bovis*).

Патогенез

Основу патогенеза ИЭ составляет локальное хроническое повреждение эндотелия эндокарда в местах структурных изменений и аномалий (ревматические пороки сердца, атеросклеротические пороки сердца, пролапс митрального клапана и др.) за счет турбулентного кровотока с образованием микротромботических наложений. Именно здесь и прикрепляются циркулирующие в крови бактерии при транзиторной бактериемии. Поэтому предрасполагающими факторами развития ИЭ являются ревматические поражения клапанов сердца (около 15%), пролапс митрального клапана (10%) и хронические заболевания сердца (20%).

Необходимо подчеркнуть, что чаще всего толчком к развитию септического эндокардита служит транзиторная бактериемия. Транзиторная бактериемия зеленящим стрептококком обычно наблюдается, если после стоматологических процедур, экстракции зуба, тонзилэктомии места проведения манипуляций орошают струей воды, или в тех случаях, когда больные сразу после этих процедур начинают принимать пищу. Риск бактериемии увеличивается при наличии каких-либо инфекционных поражений полости рта. Энтерококковая бактериемия может быть результатом манипуляций на инфицированном мочеполовом тракте (катетеризация мочевого пузыря или цистоскопия).

Циркулирующие в крови микроорганизмы прикрепляются (прилипают) к эндотелию эндокарда в местах его повреждения, после чего покрываются наложениями фибрина, образуя вегетации. Поступление питательных веществ внутрь вегетаций прекращается, и микроорганизмы переходят в статическую стадию роста (при этом они становятся менее чувствительными к действию бактериостатических антимикробных препаратов).

Подострый ИЭ, как правило, вызывает флора с низкой вирулентностью, что создает условия для длитель-

ной персистенции возбудителя в области поражения до появления клинических симптомов. Менее патогенные микроорганизмы вызывают менее выраженную деструкцию клапана, однако они могут приводить к образованию больших полипептидных вегетаций, способных закупоривать просвет клапана или отрываться, образуя эмболы.

В отличие от этого острый ИЭ обычно вызывает высоковирулентная флора, например *Staphylococcus aureus*, и примерно в половине случаев не имеется каких-либо предшествующих поражений клапанов или эндокарда. Высокопатогенные микроорганизмы быстро вызывают деструкцию клапанов и их изъязвление, в результате чего развивается клапанная недостаточность. В последние годы отмечается рост количества случаев острого ИЭ, являющегося одним из проявлений сепсиса.

Важным патогенетическим фактором является способность микробов прилипать к эндокарду. В эксперименте показана более высокая способность стрептококков и стафилококков прилипать к эндотелию эндокарда (в местах его повреждения) по сравнению с грамотрицательными бактериями, отмечается важная роль фибронектина в связывании пептидогликана грамположительных бактерий.

Инфекционный процесс чаще всего захватывает левые отделы сердца. По частоте поражения ИЭ клапаны сердца располагаются следующим образом: митральный клапан, аортальный клапан, трикуспидальный клапан, клапан легочной артерии.

Имеются определенные закономерности в локализации инфекции. Это связывают с гидродинамическими условиями, создающимися в полостях сердца: областями перепада давлений и ударов струи кровотока. Такими областями при недостаточности клапанов являются поверхность митрального клапана со стороны предсердия, поверхность аортального клапана со стороны желудочка; при дефекте перегородки – эндокард правого желудочка в области дефекта или противоположной стенки.

Важную роль в патогенезе ИЭ играет возникновение эмболий (тромбэмболического синдрома). Рыхлые фибриновые вегетации могут попадать из места локализации на эндокарде в системный или легочный кровоток в зависимости от того, какие отделы сердца – левые или правые – поражены. Размер эмболов различный. Чаще всего наблюдается эмболия сосудов головного мозга, селезенки, почек, ЖКТ, сердца, конечностей.

Классификация

1. В зависимости от основных возбудителей и связанных с этим особенностей антибактериальной терапии инфекционные эндокардиты подразделяют на следующие основные категории:
 - инфекционный эндокардит естественных клапанов;

- инфекционный эндокардит у наркоманов, использующих в/в путь введения наркотических веществ;
 - инфекционный эндокардит искусственных (протезированных) клапанов:
 - ранний (развивающийся в течение 60 дней после операции) – чаще вследствие контаминации клапанов или в результате периперационной бактериемии;
 - поздний (развивающийся более чем через 60 дней после операции) – может иметь одинаковый патогенез с ранним инфекционным эндокардитом, но более продолжительный инкубационный период; может также развиваться в результате транзиторной бактериемии.
2. В зависимости от характера течения заболевания выделяют:
- острый инфекционный эндокардит;
 - подострый инфекционный эндокардит.
3. Наиболее существенным является подразделение по бактериальной этиологии, так как это определяет выбор антибиотиков и продолжительность терапии:
- стрептококковый эндокардит;
 - стафилококковый эндокардит;
 - энтерококковый эндокардит;
 - НАСЕК-эндокардит;
 - эндокардит, обусловленный грибами;
 - эндокардит неустановленной этиологии.

Клиническая картина

Подострый инфекционный эндокардит

Заболевание развивается исподволь, больные затрудняются точно назвать время появления первых симптомов. У некоторых больных началу болезни предшествует недавняя экстракция зуба, вмешательство на уретре, тонзиллэктомия, ОРВИ, проведение аборта.

Обычными проявлениями подострого ИЭ являются: слабость, быстрая утомляемость, уменьшение массы тела, лихорадка, потливость по ночам, потеря аппетита, боли в суставах (артралгии).

Эмболии могут вызывать параличи, боль в грудной клетке и кровохарканье вследствие инфаркта легкого (тромбоэмболия легочной артерии), гематурию и боли в поясничной области (инфаркт почек), внезапную потерю зрения.

При физическом обследовании выявляются самые разные симптомы, ни один из которых в отдельности не является патогномичным для подострого ИЭ.

В ранние сроки заболевания физикальное исследование может вообще не выявить никаких признаков болезни. Тем не менее, внешний вид больного обычно свидетельствует о наличии хронически протекающего процесса, выявляются бледность кожных покровов, повышение температуры тела. Лихорадка носит ремитирующий характер с подъемами в дневные или вечерние часы. Пульс учащен. Часто встречаются кожно-сли-

зистые поражения различного характера. Это, как правило, петехии небольшого размера красного цвета, имеющие вид геморрагий, не белеют при надавливании, ненапряженные и безболезненные. Локализуются петехии на слизистой оболочке полости рта, глотки, конъюнктивы, на других участках туловища (верхняя часть грудной клетки спереди). Для петехий, локализованных на слизистых оболочках и конъюнктиве, характерна зона побледнения в центре. Петехии на переходной складке конъюнктивы называются признаком Лукина-Лимбмана. Петехии имеют некоторое сходство с ангиомами, однако в отличие от них петехии постепенно приобретают коричневый оттенок и исчезают.

Часто появление петехий отмечают даже в период выздоровления. Все эти поражения кожи и слизистых оболочек неспецифичны для ИЭ и могут наблюдаться у больных с выраженной анемией, лейкозом, сепсисом без эндокардита и др.

Узелки Ослера – эритематозные, болезненные, напряженные узелки, которые появляются на ладонях, кончиках пальцев рук, пятках и в других местах вследствие сосудистых эмболий. Эмболии в более крупные периферические артерии могут вызывать гангрену пальцев конечностей или даже более значительных частей.

При длительно текущем ИЭ наблюдается изменение пальцев рук по типу барабанных палочек.

При исследовании сердца выявляют признаки его заболевания, на фоне которого возник ИЭ. Значительные изменения характера сердечных шумов, впервые возникший диастолический шум могут быть следствием изъязвления клапана, разрыва клапанных хорд или формирования очень больших вегетаций. Быстрое формирование порока сердца, особенно аортальной недостаточности, всегда подозрительно в отношении ИЭ, поскольку только при этом заболевании наблюдается быстрое формирование порока сердца.

При подостром течении ИЭ часто развивается спленомегалия вследствие инфекции или повторных инфарктов. При инфаркте селезенки в области ее расположения можно выслушать шум трения.

Печень обычно бывает неувеличенной до тех пор, пока не разовьется сердечная недостаточность.

Относительно часто встречаются артралгии и артриты, напоминающие остро протекающий ревматизм.

Эмболии могут поддерживать инфекционный процесс. Внезапное появление гемиплегии, односторонних болей, сопровождающихся гематурией, болями в животе с развитием мелены, плевральных болей с кровохарканьем, болей в верхней левой части живота, сопровождающихся появлением шума трения селезенки, слепоты, моноплегии у больного с лихорадкой и наличием шумов в сердце заставляет подозревать у него инфекционный эндокардит. Легочные эмболии при эндокардитах правого сердца могут быть ошибочно приняты за пневмонию.

Таблица 1

Диагностические критерии инфекционного эндокардита (по Duke)

Критерии	Основные критерии	1. Положительная гемокультура, характерная для ИЭ. • Типичный для ИЭ микроорганизм, выделенный из двух флаконов: зеленыящие стрептококки, <i>Streptococcus bovis</i>, бактерии группы НАСЕК, внебольничный штамм <i>Staphylococcus aureus</i> или энтерококки при отсутствии первичного очага. • Повторные положительные гемокультуры, характерные для ИЭ: – в образцах крови, взятых с интервалом более 12 ч; – во всех 3, в 3 из 4 или в большинстве другого числа образцов крови, взятых на посев с более чем часовым промежутком между первым и последним образцами. 2. Доказательства вовлечения эндокарда. • Наличие характерных ЭхоКГ-признаков: – вегетации на клапанах или других структурах, по ходу протоков регургитации крови, на имплантированных материалах в отсутствие других анатомических отклонений; – абсцессы; – измененные искусственные клапаны. • Появление новых признаков регургитации крови через клапаны (увеличение или изменение предшествующих шумов не учитывается).
	Дополнительные критерии	1. Предшествующие заболевания сердца или внутривенное введение наркотиков. 2. Лихорадка выше 38° С . 3. Сосудистые проявления – крупные артериальные эмболы, септические инфаркты легких, микотическая аневризма, внутричерепные кровоизлияния, геморрагии в конъюнктиву. 4. Иммунные нарушения – гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота, положительная проба на ревматоидный фактор. 5. Микробиологическое подтверждение – положительный результат посева крови с выделением микроорганизмов, не соответствующих основным критериям, или серологическое подтверждение активной инфекции в отсутствие микроорганизма, обычно вызывающего ИЭ. ЭхоКГ – признаки, сходные с таковыми при ИЭ, но не соответствующие основным критериям.
Диагноз	Несомненный ИЭ	1. Морфологические критерии. • Микробиологические признаки: – положительный посев крови или содержимого внутрисердечного абсцесса; – данные гистологического исследования вегетаций или эмболов. • Морфологические признаки: наличие вегетаций или внутрисердечного абсцесса, гистологически подтвержденных обнаружением активного эндокардита. 2. Клинические критерии: • 2 основных критерия или 1 основной и 3 дополнительных критерия, или 5 дополнительных критериев.
	Высокая вероятность ИЭ	Признаки, которые не соответствуют ни наличию, ни отсутствию ИЭ.
	Отсутствие ИЭ	• Наличие альтернативного диагноза. • Разрешение проявлений ИЭ на фоне кратковременной (менее 4 дней) терапии антибиотиками. Отсутствие морфологических доказательств ИЭ во время операции или аутопсии после кратковременной (менее 4 дней) терапии антибиотиками.

Острый инфекционный эндокардит

Появлению эндокардита предшествует гнойная инфекция (пневмококковый менингит, септический тромбофлебит, стафилококковый абсцесс). Можно сказать, что при остром ИЭ источник инфицирования сердечно-сосудистой системы обычно достаточно очевиден.

Острый инфекционный эндокардит чаще развивается у лиц, не страдающих какими-либо заболеваниями сердца.

Острый эндокардит характеризуется молниеносным течением, выраженной интермиттирующей лихорадкой, имеющей два пика температуры в течение суток, ознобами. Появляются многочисленные петехии. Эмболический синдром достигает большой выраженности. Узелки Ослера встречаются реже. На сетчатке выявляются небольшие геморрагии, имеющие форму пламени свечи с бледным пятном в центре (пятна Рота). При эмболическом повреждении почек возникает гематурия. Возможно развитие диффузного гломеруло-нефрита. Деструкция клапанов сердца может осложниться разрывом сухожильных хорд или перфорацией створок, что быстро приводит к прогрессированию сердечной недостаточности. После септической эмболии часто возникают септические абсцессы.

Параклинические данные

Клинические лабораторные исследования крови не имеют специфических особенностей: отмечаются увеличение СОЭ, анемия, лейкоцитоз. При исследовании мочи обычно выявляют микрогематурию и протеинурию.

Данные микробиологического исследования крови являются крайне важными. Имеются данные об очень высокой частоте выделения микробов из крови, достигающей 85-95%. Такие результаты могут быть получены только при применении современных методов клинического микробиологического исследования.

Первым этапом этого исследования является *правильный забор крови с соблюдением следующих принципов*:

1. Забор крови должен производиться до начала антибактериальной терапии.
2. Техника забора крови должна исключать случайную контаминацию образца (посев с соблюдением правил асептики и антисептики только путем пункции вены или артерии).
3. Использование специальных систем для забора крови, исключающих содержание в них посторонних веществ (моющих, стерилизующих и др.), способных влиять на рост микрофлоры или быть причиной контаминации образца.
4. Немедленная транспортировка образца в лабораторию в условиях изотермии, правильная маркировка образца, полная информация о характере исследуемого образца.

При проведении забора крови на стерильность необходимо придерживаться правил асептики во избежание контаминации обычной кожной флорой (коагула-

зонегативные стафилококки, дифтероиды и др.), тем более что эти микроорганизмы также могут быть этиологической причиной ИЭ. Поэтому подготовка кожи пациента сильно влияет на результат микробиологического исследования. С другой стороны, необходимо помнить о возможности заражения персонала от пациента. Применение резиновых перчаток снижает опасность заражения персонала инфекциями, передающимися с кровью (вирусный гепатит, ВИЧ-инфекция).

Эхокардиография очень важна для верификации ИЭ. Применение современной трансторакальной ЭхоКГ позволяет выявлять вегетации примерно у 65% пациентов. Возможности трансэзофагеальной ЭхоКГ несколько больше и позволяют выявлять до 85-90% вегетаций за счет более совершенной визуализации клапанов правой половины сердца и искусственных клапанов. Отсутствие визуализации вегетаций при ЭхоКГ не исключает диагноза ИЭ. Особенно это касается больных с клиническими проявлениями ИЭ и выделенной из крови культурой. Напротив, наличие только лихорадки, без клинических признаков поражения клапанов сердца, отсутствие бактериологического подтверждения, отрицательные данные ЭхоКГ позволяют исключить ИЭ.

ЭхоКГ в сочетании с доплерографией кроме прямой визуализации вегетаций позволяет оценить степень нарушения внутрисердечной гемодинамики, выявить патологические изменения эндокарда, образование патологических соустьев, определить показания к проведению хирургического лечения больных ИЭ.

Диагностика

На первый взгляд, диагностика ИЭ не представляется сложной. Для постановки диагноза необходимо наличие положительной гемокультуры и поражения сердечных клапанов. В то же время этих данных часто бывает недостаточно для убедительной диагностики заболевания.

Во многих случаях диагноз остается «возможным», «вероятным» или «недоказанным», что обусловлено прежде всего недоступностью для прямого наблюдения клапанных вегетаций. Кроме того, ИЭ может иметь разнообразные клинические проявления, нередко имитирующие другие заболевания. Меняющиеся черты болезни связаны с появлением как новых возбудителей ИЭ, так и с особенностями его течения у отдельных категорий пациентов – наркоманов, больных, которым проводятся инвазивное гемодинамическое мониторирование, сердечно-сосудистое протезирование, иммуносупрессивная терапия.

Таким образом, в клинической практике постановка диагноза ИЭ вызывает определенные затруднения. Для исключения диагностических ошибок необходим тщательный анализ анамнеза, данных физического обследования, ЭхоКГ и лабораторных показателей. Исключительно важно проводить надлежащую микроби-

ологическую идентификацию возбудителя в силу растущей частоты ИЭ, вызванного нетипичными микроорганизмами. А высокая частота выделения устойчивых к нескольким химиопрепаратам микроорганизмов у пациентов с ИЭ обуславливает необходимость постановки тестов на чувствительность к антибиотикам. Согласно диагностическим критериям ИЭ по Duke (табл.1), диагноз этого заболевания может быть несомненным, вероятным или отвергнут при наличии альтернативного.

Дифференциальная диагностика

При обнаружении одновременно нескольких признаков септического эндокардита диагностика обычно не представляет затруднений. В частности, лихорадка, петехии, спленомегалия, микрогематурия и анемия у больного с наличием шума в сердце с большой вероятностью указывают на септический эндокардит.

Если же у больного выявляют лишь отдельные симптомы болезни, диагностика усложняется. Длительно существующая лихорадка у больных с ревматизмом подозрительна в плане септического эндокардита. Диагноз септического эндокардита следует иметь в виду при обследовании больного с лихорадкой и шумом в сердце.

Септический эндокардит следует дифференцировать: с ревматизмом высокой степени активности; с системными заболеваниями соединительной ткани; с опухолевым процессом различной локализации; с лимфогранулематозом.

Лечение

Основой терапии ИЭ остается применение бактерицидных антибиотиков. Бактериостатические средства, в частности тетрациклины и макролиды, являются препаратами выбора только при таких редких возбудителях ИЭ, как хламидии, микоплазмы, бруцеллы, риккетсии.

При антибактериальной терапии ИЭ необходимо придерживаться соблюдения следующих принципов:

- антибиотикотерапия должна быть этиотропной, что требует выделения возбудителя;
- обязательно исследовать *in vitro* чувствительность выделенного возбудителя к антибиотикам с определением минимальной подавляющей концентрации (МПК) и минимальной бактерицидной концентрации (МБК);
- следует применять бактерицидные антибиотики в достаточно высоких дозах для уменьшения вероятности развития резистентности микрофлоры;
- антибиотикотерапия должна быть длительной для достижения эрадикации микроорганизмов и предупреждения рецидивов болезни.

Микроорганизмы находятся в вегетациях между фибриновой сетью и клеточными элементами крови, которые, окружая их, препятствуют воздействию антибиотиков. Поэтому антибактериальная терапия должна быть достаточно длительной. Необходимо при-

держиваться классических сроков длительности терапии: 4 нед. эффективной терапии при стрептококковой этиологии, 6 нед. – при стафилококковой или энтерококковой этиологии и при установленном возбудителе ИЭ.

Эффективная антибактериальная терапия – это та терапия, которая позволяет добиться стойкой нормализации температуры тела, после чего она продолжается еще 4 или 6 нед. Ни о какой профилактической смене антибиотиков через 2-4 нед. из-за предполагаемого снижения эффективности их действия не может быть и речи. Это приходится делать лишь при возникновении второй волны лихорадки, не связанной с эмболическими осложнениями, когда можно предполагать развитие резистентности возбудителя к применяемым антибиотикам.

Для достижения высоких и стабильных концентраций в сыворотке крови антибиотики следует вводить парентерально (внутривенно или внутримышечно).

Антибактериальная терапия стрептококкового эндокардита

Режимы антибактериальной терапии ИЭ, обусловленного стрептококками, основываются, главным образом, на величине МПК пенициллина в отношении выделенных штаммов.

Терапия больного ИЭ, вызванного пенициллиночувствительными штаммами зелеными стрептококков (МПК пенициллина $< 0,1$ мг/л), пенициллином 12-24 млн ЕД в сутки или цефтриаксоном 2 г в сутки в течение 4 нед. является эффективной в 98% случаев.

В случае ИЭ, вызванного относительно резистентным штаммом зеленого стрептококка (МПК пенициллина 0,5-0,1 мг/л, а также при неизвестной чувствительности), показана терапия пенициллином или цефтриаксоном (4 нед.) первые 2 нед. в комбинации с гентамицином или нетилмицином. Если зеленый стрептококк имеет низкую чувствительность к пенициллину (МПК $> 0,5$ мг/л), то следует применять схемы и дозы, рекомендованные для лечения энтерококкового эндокардита.

Анализ литературы позволяет предложить следующие схемы антибактериальной терапии ИЭ, вызванного стрептококками (табл. 2).

У пациентов с аллергией на пенициллин и другие β -лактамы препараты выбора являются ванкомицин в комбинации с гентамицином. Необходимо помнить, что при применении ванкомицина могут возникать лихорадка, аллергическая сыпь, анемия, тромбоцитопения. Он обладает ото- и нефротоксичностью, местным раздражающим действием (флебиты). Внутривенная инфузия должна продолжаться не менее 1 ч во избежание возникновения синдрома «красного человека», индуцированного гистамином и проявляющегося зудом, покраснением кожного покрова, ангионевротическим отеком, бронхоспазмом, гипотонией, тахикардией.

Таблица 2

**Антимикробная терапия инфекционных эндокардитов установленной этиологии
(Л. С. Страчунский, Ю. Б. Белоусов, 2003)**

Режим дозирования	Курс	Особенности
Зеленящие стрептококки и <i>S.bovis</i> с МПК пенициллина < 0,1 мг/л		
Бензилпенициллин 12-24 млн ЕД/сут в/в в равных дозах каждые 4 ч или Цефтриаксон 2 г в/в или в/м 1 раз в сутки	4 нед.	Эффективность – 98%. Предпочтительнее у пациентов с высоким риском развития НР на аминогликозиды (почечная недостаточность, заболевания VIII пары черепно-мозговых нервов, пациенты старше 65 лет)
Бензилпенициллин 12-24 млн ЕД/сут в/в в равных дозах каждые 4 ч +	2 нед.	Эффективность – 98% Нельзя использовать у пациентов с осложнениями
Гентамицин 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 дозах или Тобрамицин 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 дозах	2 нед.	(метастатическими абсцессами и др.)
Цефтриаксон 2 г в/в или в/м 1 раз в сутки +	2 нед.	
Нетилмицин 4 мг/кг в/в 1 раз/сут или Гентамицин 3 мг/кг в/в или в/м 1 раз в сутки	2 нед.	
Ванкомицин 15 мг/кг в/в каждые 12 ч или Тейкопланин 10 мг/кг в/в или в/м каждые 12 ч (9 доз), затем 10 мг/кг/сут	4 нед.	При аллергии на β-лактамы
Зеленящие стрептококки и <i>S.bovis</i> с МПК пенициллина 0,1-0,5 мг/мл		
Бензилпенициллин 12-24 млн ЕД/сут в/в в равных дозах каждые 4 ч или Цефтриаксон 2 г в/в или в/м 1 раз в сутки +	4 нед.	При аллергии на пенициллин – ванкомицин или тейкопланин (см. выше)
Гентамицин 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 дозах или Тобрамицин 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 дозах или Нетилмицин 4 мг/кг в/в 1 раз в сутки	2 нед.	
Зеленящие стрептококки и <i>S. bovis</i> с МПК > 0,5 мг/л или энтерококки		
Бензилпенициллин 12-24 млн ЕД/сут в/в в равных дозах каждые 4 ч или Ампициллин 175 мг/кг/сут в/в в равных дозах каждые 4 ч +	4-6 нед.	
Гентамицин 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 дозах	2 нед.	
Ванкомицин 15 мг/кг в/в каждые 12 ч +	4-6 нед.	При аллергии на β-лактамы
Гентамицин 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 дозах	2 нед.	
Метициллиночувствительные стафилококки		
Оксациллин 2 г в/в каждые 4 ч или Цефазолин 2 г в/в каждые 8 ч +	4-6 нед.	Добавление гентамицина, по мнению некоторых авторов, повышает бактерицидный эффект проводимой терапии, однако доказательства в поддержку этого отсутствуют.
Гентамицин 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 дозах	2 нед.	При наличии метастатических или внутрисердечных абсцессов (или других осложнений) терапию следует продолжить до 6 нед. или больше. У пациентов с искусственными клапанами продолжительность терапии 6-8 нед. (гентамицин первые 2 нед. и рифампицин 0,3 г внутрь 2 раза в сутки в течение всего курса терапии)

Режим дозирования	Курс	Особенности
Ванкомицин 15 мг/кг в/в 2 раза в сутки +	4-6 нед.	Пациентам с аллергией на β -лактамы.
Гентамицин 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 дозах	2 нед.	При наличии метастатических или внутрисердечных абсцессов (или других осложнений) терапию следует продолжить до 6 нед. или больше. Ванкомицин уступает β -лактамам при лечении стафилококковых инфекционных эндокардитов. Возможными причинами этого являются непредсказуемая фармакокинетика ванкомицина, более медленная бактерицидная активность и худшее проникновение в вегетации. У пациентов с искусственными клапанами продолжительность терапии 6-8 нед. (гентамицин первые 2 нед. и рифампицин 0,3 г внутрь каждые 12 ч в течение всего курса терапии).
Метициллинорезистентные стафилококки		
Ванкомицин 15 мг/кг в/в каждые 12 ч +	4-6 нед.	
Гентамицин 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 дозах	2 нед.	
Бактерии группы НАСЕК (<i>Haemophilus spp</i>, <i>Actinobacillus spp</i>, <i>Cardiobacterium spp</i>, <i>Eikenella spp</i> и <i>Kingella spp</i>.)		
Цефтриаксон 2 г в/в или в/м 1 раз в сутки	4 нед.	
Грамотрицательные бактерии		
Ампициллин (2 г каждые 4 ч) или пиперацillin (3 г каждые 4 ч) или цефотаксим (2 г каждые 4-6 ч) или цефтазидим (2 г каждые 8 ч) +	4 нед.	В зависимости от <i>in vitro</i> активности
Гентамицин 5 мг/кг /сут в/в или в/м в 2-3 дозах	2 нед.	

При анализе штаммов *Streptococcus pyogenes*, выделенных в течение последних 80 лет, не обнаружено изменения активности пенициллина. *S. pyogenes* продолжает оставаться абсолютно чувствительным к этому антибиотику. Сообщается о резистентности к другим антибиотикам, в частности к эритромицину, особенно в Японии, Финляндии и Италии, развившейся вследствие частого применения макролидов.

Антибактериальная терапия стафилококкового эндокардита

Все стафилококки по отношению к метициллину (оксациллину) делятся на метициллиночувствительные и метициллинорезистентные. Увеличение числа штаммов MRSA стало одной из основных медицинских проблем во всем мире. Их частота колеблется от 8 до 40% среди всех выделенных штаммов золотистого стафилококка.

При ИЭ, вызванном метициллиночувствительными *S. aureus* или коагулазонегативными стафилококками, препаратом выбора является оксациллин или цефазолин (табл. 2). В связи с высокой частотой штаммов стафилококков, вырабатывающих β -лактамазы, не следует использовать пенициллин или ампициллин. Американская ассоциация кардиологов, обобщив результаты лечения стафилококковых эндокардитов комбинацией антистафилококкового пенициллина и гентамицина,

пришла к выводу, что такое сочетание усиливало нефротоксический эффект, не повышая клиническую эффективность.

Ванкомицин уступает β -лактамным антибиотикам при лечении стафилококкового эндокардита. Возможными причинами этого являются более медленная бактерицидная активность и худшее проникновение в вегетации. Назначение ванкомицина в сочетании с гентамицином обоснованно при аллергии на пенициллины и цефалоспорины. Однако ванкомицин безусловно является практически незаменимым препаратом для лечения инфекций, вызванных метициллинорезистентными штаммами *S. aureus* и коагулазонегативных стафилококков.

Метициллинорезистентные штаммы стафилококков независимо от результатов тестирования *in vitro* резистентны ко всем β -лактамам, в том числе к цефалоспорином и карбапенемам. Поэтому назначение их в этом случае нецелесообразно. Препаратом выбора при лечении ИЭ, вызванного устойчивыми к оксациллину штаммами стафилококков, является ванкомицин в комбинации с гентамицином.

Большинство штаммов стафилококков высокочувствительны к рифампицину, но к нему быстро развивается резистентность, если он применяется в виде монотерапии.

Американская ассоциация кардиологов не рекомендует рутинное использование рифампицина для лечения стафилококкового эндокардита естественного клапана. Его целесообразно применять лишь в качестве дополнительного антибиотика у больных с неэффективной традиционной антимикробной терапией.

Антибактериальная терапия инфекционного эндокардита искусственных клапанов

Выбор антибиотиков при ИЭ у пациентов с искусственными клапанами сердца проводится по указанным выше принципам, принимая во внимание, что ведущими возбудителями ИЭ протезированных клапанов являются стафилококки, чаще коагулазонегативные.

У пациентов с ИЭ искусственных клапанов, вызванном метициллиночувствительными стафилококками, оптимальной является комбинация оксациллина или цефазолина с гентамицином и рифампицином. При аллергии на β -лактамы или при выделении метициллинорезистентных стафилококков оксациллин заменяют на ванкомицин.

В исследованиях *in vivo* было показано, что рифампицин способствует стерилизации искусственных клапанов, а гентамицин предупреждает развитие рифампицинорезистентных штаммов. Вместо аминогликозидов можно использовать фторхинолоны.

Краткосрочные курсы антибактериальной терапии стрептококкового и стафилококкового эндокардитов

Добавление гентамицина к пенициллину *in vitro* вызывает синергидный антибактериальный эффект. Синергизм действия антибиотиков является основой краткосрочных курсов терапии. Накоплен значительный опыт применения краткосрочных 2-недельных курсов комбинированной терапии у больных ИЭ, вызванном штаммами зелеными стрептококков с высокой чувствительностью к пенициллину (МПК пенициллина $<0,1$ мг/л).

Комбинация бензилпенициллина с гентамицином или цефтриаксона с нетилмицином позволяет добиться выздоровления 98% больных.

Двухнедельная схема антибиотикотерапии может быть использована только при неосложненных формах ИЭ, вызванного высокочувствительными к пенициллину штаммами зелеными стрептококков.

Рабочая группа по изучению эндокардита Британского общества антимикробной химиотерапии рекомендует проводить ее в следующих случаях:

- при ИЭ естественных клапанов;
- при отсутствии таких факторов риска со стороны сердечно-сосудистой системы, как сердечная или аортальная недостаточность, нарушения проводимости;
- при отсутствии тромбоемболических осложнений;
- при величине вегетаций по данным ЭхоКГ не более 5 мм;

- при клинической эффективности антибактериальной терапии в течение 7 дней (нормализация температуры тела, улучшение самочувствия, повышение аппетита и др.).

Суточная доза аминогликозидов может быть введена традиционно в виде 2-3 равных доз или однократно. Доказана лучшая переносимость однократного введения полной суточной дозы аминогликозидов при равной или более высокой эффективности по сравнению с дробным введением препарата. Высокая эффективность аминогликозидов при их введении 1 раз в сутки объясняется зависимостью степени бактерицидности антибиотиков от их концентрации в крови, а также продолжительным «постантибиотическим эффектом» аминогликозидов *in vitro*. При однократном режиме введения риск нефротоксического действия аминогликозидов ниже, а ототоксического не выше, чем при многократном.

Короткий курс антибиотикотерапии возможен при ИЭ трикуспидального клапана у наркоманов, если заболевание обусловлено метициллиночувствительными стафилококками. В этих случаях показано назначение оксациллина в сочетании с аминогликозидом. Поражение левых отделов сердца, развитие эмболических осложнений требует длительной терапии.

Антибактериальная терапия энтерококкового эндокардита

Режимы антибактериальной терапии эндокардита, вызванного энтерококками, основываются преимущественно на показателях МПК выделенных штаммов к пенициллину и аминогликозидам. Лечение энтерококкового эндокардита осложняется тем, что эти микроорганизмы, особенно *Enterococcus faecium*, обладают природной резистентностью к цефалоспорином. Поэтому цефалоспорины не должны назначаться при энтерококковом эндокардите.

Энтерококки сравнительно устойчивы к пенициллину. В обычных дозах пенициллин, ампициллин и ванкомицин действуют на большинство энтерококков лишь бактериостатически. Пенициллин (ампициллин) или ванкомицин в сочетании с гентамицином или стрептомицином оказывают бактерицидное действие в результате синергизма. Другие аминогликозиды, например тобрамицин или амикацин в сочетании с пенициллином или ванкомицином не обладают синергизмом действия в отношении энтерококков и не могут быть использованы при лечении энтерококкового эндокардита (табл. 2).

Степень резистентности энтерококков к аминогликозидам может значительно варьировать. МПК стрептомицина > 2000 мг/л и гентамицина > 500 мг/л указывает на высокий уровень устойчивости к аминогликозидам.

Высокорезистентные к аминогликозидам штаммы энтерококков не уничтожаются при терапии пенициллином (ампициллином) или ванкомицином в комби-

нации с аминогликозидами из-за отсутствия синергизма. Некоторые из гентамицинорезистентных штаммов могут быть чувствительными к стрептомицину. В противном случае терапию проводят пенициллином (ампициллином) или ванкомицином в течение 8-12 нед. При безуспешной терапии следует рассмотреть необходимость хирургического лечения.

Если энтерококки имеют высокий уровень резистентности к пенициллинам (МПК >16 мг/л), то препаратом выбора является ванкомицин в комбинации с аминогликозидами. Рекомендуемая длительность комбинированной антибактериальной терапии составляет 4 нед. (табл. 2).

При длительности энтерококкового ИЭ более 3 мес. до начала лечения и при ИЭ искусственных клапанов комбинированную терапию рекомендуется проводить не менее 6 нед. Продолжительная терапия аминогликозидами может приводить к нарушениям функции почек и снижению слуха, которые могут быть необратимыми. В связи с этим рекомендуется проводить терапевтический лекарственный мониторинг с определением пиковых и остаточных концентраций аминогликозидов в сыворотке крови.

Определенную настороженность вызывает появление сообщений о развитии инфекций, вызванных VRE, частота выделения которых в некоторых зарубежных стационарах в настоящее время превышает 10% и имеет тенденцию к постоянному росту. Летальность при сепсисе, вызванном VRE (36,6%), больше, чем в случаях, обусловленных ванкомициночувствительными штаммами (13,6%).

Несмотря на отсутствие сообщений о выделении VRE в России, тенденция к распространению устойчивых к ванкомицину энтерококков диктует необходимость назначения этого высокоэффективного антибиотика только по строгим показаниям.

До сих пор не найдено оптимального лекарственного режима при эндокардите, вызванном VRE. Некоторые штаммы VRE остаются чувствительными к ампициллину, который может быть применен в этих случаях.

Антибактериальная терапия НАСЕК-эндокардита

В последнее время показана роль грамотрицательных медленно растущих микроорганизмов группы НАСЕК (по первым буквам входящих в нее микроорганизмов) в развитии ИЭ. В эту группу объединены следующие прихотливые бактерии: *Haemophilus aphrophilus* и *Haemophilus paraphrophilus*, *Actinobaccillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* и *Kingella kingae*. В структуре этиологических факторов ИЭ они составляют 3-7%. Эти микроорганизмы медленно растут в культурах крови. Их выявление требует продолжительной инкубации – до 2 нед. и более.

Микроорганизмы группы НАСЕК отличаются достаточно высокой чувствительностью к β -лактамам. Однако выделены штаммы, продуцирующие β -лактамазы. В связи со сложностью проведения тестов по антимикробной чувствительности бактерии группы НАСЕК должны рассматриваться как ампициллинорезистентные.

Цефалоспорины III поколения являются препаратами выбора при этой этиологии ИЭ (табл. 2). Длительность терапии составляет 4 нед. при поражении естественного клапана и 6 нед. при ИЭ искусственных клапанов сердца.

Эндокардит, обусловленный грибами

С целью снизить чрезвычайно высокую летальность при эндокардите, вызванном грибами, достигавшую 60-100%, в начале 60-х годов был предложен комбинированный медикаментозно-хирургический метод лечения.

Большинство исследователей рекомендует использовать амфотерицин В с ранним (через 1-2 нед.) оперативным вмешательством. Целесообразно добавление 5-флуцитозина к амфотерицину В, что обеспечивает *in vitro* синергизм для некоторых грибов.

Эмпирическая терапия при неустановленной этиологии инфекционного эндокардита

После завершения забора крови на стерильность, когда еще неизвестен результат исследования, назначается эмпирическая антибактериальная терапия. Чем меньше продолжительность эмпирической терапии, то есть чем быстрее идентифицируется возбудитель и его чувствительность к антибиотикам, тем лучше результаты лечения. Если из крови удастся многократно выделить возбудитель, то антибактериальная терапия пересматривается в соответствии с его чувствительностью к антибиотикам. В тех случаях, когда установить возбудитель не удастся, продолжается эмпирическая терапия.

Так как наиболее частыми возбудителями ИЭ являются стрептококк и стафилококк, то стартовая терапия должна быть такой же, как при стрептококковом или стафилококковом эндокардите. Для уточнения предполагаемой этиологии болезни необходимо оценить входные ворота инфекции, характер начала заболевания, температурную реакцию и осложнения, развившиеся к этому времени.

Входные ворота инфекции ассоциируются с определенными возбудителями. ИЭ, развившийся после экстракции зуба или других манипуляций в полости рта, преимущественно обуславливается зеленым стрептококком. Предшествующие нагноительные заболевания кожи и подкожной жировой клетчатки (абсцессы, стрептодермии) указывают на возможность стафилококковой или стрептококковой этиологии.

При наличии указаний на аденомэктомию, хронический пиелонефрит, эпицистостому высока вероят-

ность выделения энтерококков или грамотрицательных бактерий. Кесарево сечение или инфицированный аборт ассоциированы с энтерококками, стафилококками или анаэробами; подключичный катетер – со стафилококками, кардиохирургические операции – со стафилококками, дифтероидами, грамотрицательными возбудителями, грибами.

ИЭ, вызванный зеленым стрептококком, как правило, начинается незаметно, исподволь. Иногда он проявляется внезапно с эмболии в головной мозг или в другие органы, реже – с пароксизмальных нарушений ритма (пароксизм предсердной тахикардии, мерцательной аритмии), указывающих на наличие сопутствующего миокардита. Стафилококковому эндокардиту свойственно острое внезапное начало с лихорадкой и ознобом.

Температура тела при стрептококковом эндокардите обычно субфебрильная с редкими подъемами до 39° С. При стафилококковом ИЭ обычно наблюдается гектическая лихорадка – 39-40° С. Гломерулонефрит как осложнение болезни чаще развивается при стрептококковом эндокардите, а менингит, менигоэнцефалит – при стафилококковом.

Для оценки эффективности лечения в конце первой недели антибактериальной терапии целесообразно повторить посев крови на стерильность.

Рекомендуемые схемы антимикробной терапии больных ИЭ с неустановленным возбудителем представлены в табл. 3.

Ранняя диагностика инфекционного эндокардита и ранняя адекватная антибактериальная терапия – единственный путь к снижению летальности и излечению с минимальными анатомическими изменениями клапанов.

Профилактика

В принципе рекомендуется проводить антибактериальную профилактику у больных с поражением клапанов сердца или другими факторами, предрасполагающими к развитию ИЭ, если этим больным предстоят процедуры, опасные в плане бактериемии и последующего развития ИЭ. Однако эффективность такой профилактики не доказана. Тем не менее, профилактическое лечение обычно направлено против зеленого стрептококка при стоматологических процедурах и операциях в полости рта, против энтерококка при инфекционных поражениях же-

лудочно-кишечного и мочеполового трактов и против *S. aureus* и *S. epidermidis* во время операций на клапанах сердца. Профилактика, проводимая в стоматологическом кабинете, сводится к приему внутрь амоксициллина (3 г за 1 час до процедуры и повторно 1,5 г через 6 часов) или эритромицина (1 г за 1 час до процедуры, а затем 0,5 г каждые 6 часов 4-8 раз). Профилактические меры против энтерококка предусматривают прием внутрь 1 г ампициллина в сочетании с парентеральным введением гентамицина в дозе 1,5 мг/кг (не более 80 мг) за 30-60 мин до процедуры, после чего вводят две дополнительные дозы каждые 8 часов. При операциях на сердце обычно применяют цефазолин в/в (2 г во время начала обезболивания с последующим 3-6-кратным введением той же дозы с интервалами 8 часов). Однако, если в хирургическом отделении наблюдаются частые послеоперационные инфекции, устойчивые к цефазолину, может потребоваться применение других антибиотиков.

Прогноз

Без лечения ИЭ всегда приводит к смерти. На фоне лечения летальность сильно варьирует в зависимости от возраста и общего состояния больного, тяжести основного заболевания, локализации очага инфекции, чувствительности микроорганизма к антибиотикам и осложнениям. Ожидаемая летальность при ИЭ, вызванном зеленым стрептококком и протекающем без тяжелых осложнений, – менее 10%. Однако при ИЭ, развившемся после протезирования клапанов и вызванного *Aspergillus*, летальность достигает 100%. Операции на сердце, направленные на коррекцию острой клапанной недостаточности, удаление инфицированных инородных тел и трудноизлечимых обычными средствами очагов инфекции, значительно повышают выживаемость больных. Прогноз неблагоприятен при сердечной недостаточности, у больных старческого возраста, при поражении аортального клапана или нескольких клапанов, массивных вегетациях, полимикробной бактериемии, резистентности к антибактериальной терапии, запоздалом начале лечения, инфицировании протеза клапана, микотической аневризме, абсцессе клапанного кольца и тяжелых эмболических осложнениях. Необходимо подчеркнуть, что ИЭ, возникший вскоре после операции на сердце, дает более высокую летальность, чем ИЭ, развившийся в отдаленном послеоперационном периоде. И последнее, ИЭ левых отделов сердца опаснее ИЭ правых отделов.

Таблица 3

Эмпирическая антимикробная терапия инфекционного эндокардита (Л. С. Страчунский, Ю. Б. Белоусов, 2003)

Режимы дозирования	Курс	Особенности
<i>Подострый инфекционный эндокардит</i>		
Бензилпенициллин 12-24 млн ЕД/сут в/в в равных дозах каждые 4 ч <i>или</i>	4 нед.	
Ампициллин 175 мг/кг/сут в/в в равных дозах каждые 4 ч	4 нед.	
+		
Гентамицин 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 дозах	2 нед.	
Цефтриаксон 2 г в/в или в/м 1 раз в сутки	4 нед.	
Цефтриаксон 2 г в/в или в/м 1 раз в сутки	2 нед.	
+		
Нетилмицин 4 мг/кг в/в 1 раз в сутки <i>или</i>	2 нед.	
Гентамицин 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 дозах	2 нед.	
Ванкомицин 15 мг/кг в/в каждые 12 ч	4-6 нед.	При аллергии на β-лактамы
+		
Гентамицин 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 дозах	2 нед.	
<i>Острый инфекционный эндокардит</i>		
Оксациллин 2 г в/в каждые 4 ч <i>или</i>	4-6 нед.	Применение цефазолина возможно у пациентов
Цефазолин 2 г в/в каждые 8 ч	4-6 нед.	с не IgE-опосредованной аллергией на пенициллины
+		(макулопапулезная экзантема и др.)
Гентамицин 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 дозах	2 нед.	
Ванкомицин 15 мг/кг в/в каждые 12 ч	4-6 нед.	При аллергии на β-лактамы
+		
Гентамицин 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 дозах	2 нед.	
<i>Инфекционный эндокардит у «в/в наркоманов»</i>		
Оксациллин 2 г в/в каждые 4 ч <i>или</i>	4-6 нед.	Применение цефазолина возможно у пациентов
Цефазолин 2 г в/в каждые 8 ч	4-6 нед.	с не IgE-опосредованной аллергией на пенициллины
+		(макуло-папулезная экзантема и др.)
Гентамицин 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 дозах	2 нед.	
Ванкомицин 15 мг/кг в/в каждые 12 ч	4-6 нед.	При аллергии на β-лактамы
Гентамицин 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 дозах	2 нед.	
<i>Инфекционный эндокардит искусственных клапанов</i>		
Оксациллин 2 г в/в каждые 4 ч <i>или</i>	6-8 нед.	Ванкомицин (15 мг/кг в/в каждые 12 ч) –
Цефазолин 2 г в/в каждые 8 ч		при аллергии на β-лактамы и высоком риске MRSA
+		
Гентамицин 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 дозах	2 нед.	
+		
Рифампицин 0,3 г внутрь каждые 12 ч	6-8 нед.	

Актуальность артериальных гипертензий

Артериальная гипертензия (АГ) сегодня находится в центре внимания кардиологов. Во-первых, это весьма распространенное заболевание, около 40% среди взрослого населения страдают повышенным артериальным давлением (более 31 млн. человек в Российской Федерации). Во-вторых, АГ – фактор риска ИБС, мозгового инсульта, сердечной и почечной недостаточности. В-третьих, простота измерения артериального давления – основного гемодинамического показателя гипертонической болезни – делает диагностику этой патологии у большинства больных достаточно простой, поскольку 90-95% случаев АГ является ГБ. В-четвертых, известны основные факторы риска АГ, что позволяет эффективно проводить первичную профилактику болезни.

Определение

АГ – это повышение кровяного давления в артериях, что является важным симптомом патологических состояний, сопровождающихся либо повышением сосудистого сопротивления, либо увеличением сердечного выброса, либо их сочетанием.

АГ (по ВОЗ) определяется как уровень систолического артериального давления, равный 140 мм рт. ст. и более и (или) уровень диастолического АД равный 90 мм рт. ст. и более у людей, которые не принимают антигипертензивных препаратов.

Классификации**По характеру повышения АД**

1. Систолическая АГ – увеличение сердечного выброса и увеличение систолического АД до 140 мм рт. ст. и выше.
2. Систолюдиастолическая АГ – увеличение ударного объема и повышение общего периферического сосудистого сопротивления, АД систолическое – 140 мм рт. ст. и выше, АД диастолическое – 90 мм рт. ст. и выше.

3. Диастолическая АГ – повышение общего периферического сосудистого сопротивления при снижении пропульсивной функции левого желудочка, повышается преимущественно диастолическое АД до 90 мм рт. ст. и выше.

Классификация по течению

1. Острые АГ – систолические либо систолюдиастолические, обратимые. Продолжительность 2-3 недели. Пример – катехоламиновый стресс, ишемическая реакция ЦНС.
2. Хроническая АГ – гипертоническая болезнь, симптоматические АГ.
3. Злокачественная АГ. Под злокачественной АГ понимают такое течение первичной или любой формы вторичной АГ, при котором уровень артериального давления составляет не менее 220/130 мм рт. ст., а при офтальмоскопии одновременно выявляются признаки нейроретинопатии 3-4 ст. по Кейту-Вегенеру. Характерным признаком злокачественной АГ является также наличие фибриноидного артериолонекроза, выявляемого при микроскопии биоптатов почек.

Классификация артериальной гипертензии по этиологическому признаку

- Эссенциальная или первичная гипертензия (95% всех гипертензий) в нашей стране известна как гипертоническая болезнь.
- Вторичная гипертензия.

Причины вторичных (симптоматических) артериальных гипертензий (ВОЗ, 1996 г.)

1. Лекарства или экзогенные вещества:
 - гормональные противозачаточные средства;
 - кортикостероиды;
 - симпатомиметики;
 - кокаин;
 - пищевые продукты, содержащие тиамин или ингибиторы моноаминоксидазы;
 - нестероидные противовоспалительные препараты;
 - циклоспорин;
 - эритропоэтин.

2. Заболевания почек:

- почечные паренхиматозные заболевания;
- острые гломерулонефриты;
- хронические нефриты;
- хронические пиелонефриты;
- обструктивные нефропатии;
- поликистоз почек;
- заболевания соединительной ткани почек;
- диабетическая нефропатия;
- гидронефроз;
- врожденная гипоплазия почек;
- травмы почек;
- реноваскулярная гипертензия;
- ренинсекретирующие опухоли;
- ренопривные гипертензии;
- первичная задержка соли (синдром Лиддла, синдром Гордона).

3. Эндокринные заболевания:

- акромегалия;
- гиперкальциемия;
- гипертиреоз;
- болезни надпочечников:
- поражение коркового слоя: синдром Кушинга, первичный альдостеронизм, врожденная гиперплазия надпочечников;
- поражение мозгового вещества: феохромоцитома, опухоль хромаффинных клеток, расположенных вне надпочечников, раковая опухоль.

4. Коарктация аорты и аортиты.

5. Осложнения беременности.

6. Неврологические заболевания:

- повышение внутричерепного давления;
- опухоли мозга;
- энцефалиты;
- респираторный ацидоз;
- апноэ во время сна;
- тотальный паралич конечностей;
- острая порфирия;
- отравление свинцом;
- синдром Гильян-Барре.

7. Хирургические осложнения:

- постоперационная гипертензия.

Гипертоническая болезнь

ГБ определяется как заболевание, при котором уровень систолического АД 140 мм рт. ст. и более и (или) уровень диастолического АД 90 мм рт. ст. и более у людей, которые не принимают антигипертензивных препаратов, и причину гипертензии у которых при тщательном дообследовании выявить не удается.

Эпидемиология

По данным обследования, стандартизованная по возрасту распространенность артериальной гипертензии (по критериям 140/90 мм рт. ст. и выше) состав-

ляет в России среди мужчин 39,2%, среди женщин – 41,1%.

**Эпидемиология и лечение артериальной
гипертензии в Российской Федерации
за 1992-1999 гг.**

	Мужчины	Женщины
Распространенность АГ, %	39,2	41,1
Осведомленность об АГ, %	37,1	58,9
Лечение АГ, %	21,6	45,7
Эффективность лечения, %	5,7	17,5

Распространенность АГ среди мужчин несколько ниже, чем среди женщин (39,3% против 41,1%), последние лучше информированы о наличии у них заболевания (58,9% против 37,1%), чаще лечатся (46,7% против 21,6%) и в три раза чаще лечатся эффективно (17,5% против 5,7%).

За последние два десятилетия в России отмечается рост смертности от ИБС и инсультов мозга, являющихся основными осложнениями АГ. По последним данным рабочей группы ВОЗ (1997 г.), Россия по смертности от ИБС и инсультов мозга занимает одно из первых мест в Европе. По данным национальной статистики России, среди мужчин 45-74 лет 87,5% смертей от сердечно-сосудистых заболеваний приходится на ИБС и инсульты мозга, а доля указанных осложнений АГ в структуре общей смертности составляет 40,8%.

У женщин того же возраста доля ИБС и инсультов мозга в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний равна 85%, а в структуре общей смертности – 45,4%.

Результаты эпидемиологических исследований выявили значимую и независимую связь между повышенным уровнем артериального давления и ИБС, инсультами мозга, застойной недостаточностью кровообращения и почечными заболеваниями. Объединенные данные девяти проспективных исследований свидетельствуют о том, что у лиц с диастолическим давлением 105 мм рт. ст. риск развития инсультов мозга в 10 раз выше, а риск развития ИБС в 5 раз выше, чем у лиц с диастолическим давлением 76 мм рт. ст. Эти данные указывают также на то, что длительное снижение диастолического давления на 5; 7,5; 10 мм рт. ст. приводит к снижению риска развития инсультов мозга на 34, 46 и 56% соответственно и к снижению ИБС на 21, 29, 37% соответственно.

Согласно данным проспективного исследования по многофакторной профилактике (MRFIT), риск развития сердечно-сосудистых осложнений неуклонно нарастает как с увеличением систолического, так и диастолического давления. Например, если у лиц с нормальным уровнем артериального давления (систолическое давление менее 120 мм рт. ст., диастолическое давление менее 80 мм рт. ст.) риск развития ИБС принять за 1, то у лиц с изолированным повышением диастолического давления (выше 100 мм рт. ст.) аналогичный риск со-

ставил 3,23. Далее, риск развития ИБС у лиц с изолированным увеличением систолического давления (выше 160 мм рт. ст.) равнялся 4,19, а при сочетании увеличений систолического (выше 160 мм рт. ст.) и диастолического давления (выше 100 мм рт. ст.) составлял 4,57.

На основании 34-летнего проспективного наблюдения в г. Фремингаме (США) было установлено, что у лиц с высоким уровнем артериального давления риск развития застойной сердечной недостаточности был в 2-4 раза выше, чем у обследованных с низким уровнем артериального давления. Согласно данным проспективного исследования длительностью свыше 15 лет, увеличение систолического давления на 10 мм рт. ст. выше исходного уровня ассоциировалось с повышением риска почечных осложнений в 1,65 раза.

Анализ всех случаев смерти от ИБС, выявленных у лиц с артериальной гипертензией за время проспективного наблюдения в рамках программы MRFIT, показал, что 42,9% смертей исходит от группы лиц с уровнем систолического давления 140-159 мм рт. ст., 16,9% – с уровнем 160-179 мм рт. ст. и лишь 7,2% – с уровнем выше 180 мм рт. ст. Таким образом, чтобы добиться существенного снижения сердечно-сосудистых осложнений, связанных с артериальной гипертензией, необходимо лечить лиц с мягкой артериальной гипертензией, и в то же самое время принимать энергичные меры по предупреждению развития осложнений у лиц с очень высоким уровнем артериального давления.

Данные о распространенности гипертензии в различных частях света свидетельствуют о том, что это заболевание является глобальной проблемой многих стран. Распространенность артериальной гипертензии среди взрослого населения различных популяций колеблется от 10 до 20%. Распространенность гипертензии увеличивается с возрастом, особенно у мужчин до 50 лет. Характерными являются географические различия – как правило, в индустриально развитых странах отмечается более высокая распространенность артериальной гипертензии, чем в большинстве развивающихся стран. У городского населения отмечается более высокая распространенность артериальной гипертензии. Сообщается и о более высокой распространенности гипертензии у лиц черной расы, чем у белой.

Этиология

В настоящее время этиология неизвестна, существуют факторы риска:

1. **Наследственность.** Наследственная отягощенность по артериальной гипертензии является одним из самых мощных факторов риска развития этого заболевания.
2. **Генетические аспекты.** Генетическая природа артериальной гипертензии находит подтверждение в экспериментальных исследованиях. В большинстве исследований в настоящее время гипертензия рассматривается как полигенная болезнь. Изучается це-

лый комплекс генов, которые, возможно, ответственны за развитие гипертонической болезни. Особенно активно исследуется полиморфизм гена ангиотензин-II превращающего фермента и ангиотензиногена.

3. **Особенности неонатального периода.** Установлено, что вес новорожденного обратно коррелирует с уровнем артериального давления как в детском возрасте, так и во взрослом периоде жизни. Эти наблюдения подводят к интересной мысли о возможности «внутриутробной запрограммированности» гипертензии, но генетические особенности не являются единственно возможным фактором, влияющим на артериальное давление у взрослого человека.
4. **Вес тела.** Исследования свидетельствуют о прямой значимости и устойчивой корреляции между уровнем артериального давления и весом тела. Избыточный вес тела на 30-65% определяет развитие гипертензии в популяциях западных стран. Прибавление в весе на 10 кг сопровождается ростом систолического давления на 2-3 мм рт. ст. и диастолического давления на 1-3 мм рт. ст.
5. **Алиментарные факторы.** Употребление соли в количестве, превышающем физиологическую норму, приводит к повышению артериального давления. Снижение потребления соли на 100 ммоль в сутки в течение всей жизни привело бы к уменьшению роста систолического давления к 55 годам на 9 мм рт. ст. К 55 годам это привело бы к снижению смертности от ИБС на 16%, снижению инсультов мозга на 23% и снижению всех причин смерти на 13%.
6. **Потребление алкоголя.** Есть связь между потреблением алкоголя и уровнем артериального давления. Употребление 2,3 или более доз (считая в одной дозе 10 мл чистого этанола) в день сопровождается увеличением систолического давления примерно на 1 мм рт. ст. и диастолического давления на 0,5 мм рт.ст.
7. **Физическая активность.** У лиц, ведущих сидячий образ жизни или нетренированных, риск развития артериальной гипертензии на 20-50% выше по сравнению с теми, кто ведет более активный образ жизни или являются тренированными. Установлена обратная связь между уровнем артериального давления и физической активностью.
8. **Частота сердечных сокращений.** У лиц с артериальной гипертензией частота пульса неизменно выше, чем в стандартной по возрасту и полу контрольной группе лиц с нормальным артериальным давлением. Возможно, это является отражением повышенной симпатической активности при артериальной гипертензии.
9. **Психосоциальные факторы.** Различные виды стресса увеличивают артериальное давление. Неизвестно, однако, приводит ли длительный стресс к долговременному повышению давления независимо от других факторов, таких, как диета или социально-эко-

номические факторы. В целом сегодня недостаточно данных для того, чтобы определенно сказать о причинно-следственных взаимоотношениях между стрессом и артериальным давлением или рассчитать количественный вклад этого фактора в развитие заболевания. Дальнейшие исследования дадут ответы на эти вопросы.

10. **Факторы окружающей среды.** Такие факторы, как шум, загрязнение окружающей среды и жесткость воды рассматриваются в качестве факторов риска артериальной гипертензии. Защите природы должно уделяться приоритетное внимание, поскольку загрязненная окружающая среда неблагоприятно влияет на здоровье в целом.

Патогенез эссенциальной гипертензии

Развитие эссенциальной гипертензии зависит от взаимодействия генетических и внешнесредовых факторов. Известно, что артериальная гипертензия сопровождается функциональными изменениями симпатической (адренергической) нервной системы, почек, ренин-ангиотензиновой системы, а также других гуморальных факторов. Поэтому патогенез артериальной гипертензии представляется в виде цепи взаимосвязанных звеньев:

1. **Симпатическая нервная система.** Имеются данные о повышенном содержании в плазме крови больных с эссенциальной гипертензией норадреналина, особенно у молодых пациентов. У больных с эссенциальной гипертензией новейшие исследования подтвердили повышенную активность симпатической нервной системы. Считается, что при гипертензии происходит перенастройка барорецепторов, которая приводит к нарушению прессорного и депрессорного балансов с преобладанием первого.
2. **Почечное звено.** Довольно часто почки вовлекаются в патогенез эссенциальной гипертензии либо через нарушение натрийуреза, который ведет к задержке соли в организме, либо через нарушение высвобождения прессорных (ренин) или депрессорных (простагландин и медулипин) факторов.
3. **Ренин-ангиотензиновая система** играет важную роль в физиологическом контроле артериального давления и баланса натрия. Она может быть вовлечена как в развитие почечной, так и эссенциальной гипертензии. Свое воздействие на сердце, сосуды и почки ренин-ангиотензиновая система осуществляет путем секреции или активации факторов роста и сосудисто-активных веществ, что приводит к дальнейшей вазоконстрикции и стимулированию гипертрофии клеток.
4. **Мембранное звено** – генетически обусловленный мембранный дефект транспорта ионов через клеточные мембраны. В итоге – повышение концентрации ионизированного кальция внутри клеток плюс активация ПОЛ и нарушение липидно-белкового состава клеточных мембран.

5. **Иммунное звено** – нарушение клеточного и гуморального иммунитета, повышение активности нейтрофилов.

6. **Структурная перестройка сердечно-сосудистой системы.** Увеличение нагрузки на сосудистую систему, вызванное повышением артериального давления, и активация факторов роста приводят к структурным перестройкам, которые заключаются в сужении сосудов и увеличении их меди. Это приводит к увеличению сосудистого сопротивления и повышению чувствительности сосудистой стенки на сосудосуживающие стимулы. Перестройка сосудистой системы при гипертензии происходит довольно быстро. Суть структурных перестроек, происходящих в сердце, состоит в утолщении стенки и увеличении диаметра левого желудочка в ответ на повышенную постнагрузку (концентрическая гипертрофия желудочка), а также соответствующего увеличения толщины правого желудочка (эксцентрическая гипертрофия) в ответ на постоянное увеличение преднагрузки. Структурные изменения, происходящие как в сердце, так и в сосудах, ускоряют гемодинамические сдвиги, характерные для гипертензии, и способствуют развитию ряда осложнений.
7. **Эндотелий.** Современными исследованиями установлено, что эндотелий участвует в превращении ангиотензина-I в ангиотензин-II, в инактивации кинина и в синтезе расслабляющего фактора, или окиси азота. Далее, эндотелий играет важную роль в местной гормональной и нейрогенной регуляции сосудистого тонуса, а также в сохранении гемостаза. Эндотелий также синтезирует сосудосуживающие вещества, включая эндотелин, которые могут играть важную роль в генезе некоторых из сосудистых осложнений артериальной гипертензии. При гипертензии и атеросклерозе эндотелиальная функция часто бывает нарушенной и отмечается преобладание сосудосуживающих реакций в ответ на местные и эндогенные воздействия. Пока еще рано говорить о том, что при артериальной гипертензии отмечается выраженное нарушение функции эндотелия. Неизвестно также, является ли нарушение эндотелиальной функции следствием гипертензии, или же оно предшествует развитию заболевания как выражение наследственной предрасположенности.

Таким образом, артериальная гипертензия предстает перед нами сегодня как заболевание более сложное, чем это представлялось 20 лет тому назад.

Классификация ГБ

В феврале 1999 г. была опубликована классификация АГ, разработанная экспертами ВОЗ и МОГ (Международного общества гипертонии), которая во многом перекликается с VI отчетом НОК (Объединенный национальный комитет США по профилактике, оценке и лечению АГ) 1997 г.:

Категория	САД	ДАД
Оптимальное АД	<120	<80
Нормальное АД	<130	<85
Повышенное нормальное АД	130-139	85-89
Степень I	140-159	90-99
Подгруппа: пограничная	140-149	90-94
Степень II	160-179	100-109
Степень III	>180	>110
Изолированная систолическая гипертензия	>140	<90
Подгруппа: пограничная	140-149	<90

В современной классификации устранены понятия о формах артериальной гипертензии (мягкой, умеренной, тяжелой) как часто не соответствующих индивидуально-долговременному прогнозу. Введено понятие «степень» артериальной гипертензии, отражающее именно уровень повышения АД, вместо понятия «стадия», которое подразумевало прогрессирование заболевания во времени.

Авторы новой классификации подчеркивают, что риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ зависит не только от уровня АД и выраженности поражения органов-мишеней, но и от других факторов риска и сопутствующих заболеваний. Например, такие клинические состояния, как сахарный диабет, стенокардия или застойная сердечная недостаточность оказывают более неблагоприятное влияние на прогноз у больных с АГ, чем степень повышения АД или гипертрофия левого желудочка. Поэтому при выборе терапии у больных с АГ следует учитывать все факторы риска, которые могут повлиять на прогноз.

Новая классификация требует коренным образом изменить мировоззрение практикующего врача в отношении АГ. Очень важно понять следующее: АГ с поражением органов-мишеней должна рассматриваться не как отправная точка для медикаментозной терапии, а как свидетельство запущенности ситуации.

После принятия классификации ВОЗ/МОГ значительно увеличилось количество принципиально согласованных национальных позиций:

- понятие о нормальном АД как уровне менее 130/85 мм рт. ст. и об артериальной гипертензии как уровне 140/90 мм рт. ст. и выше;
- количественные критерии степени повышения АД;
- отход от качественной классификации АГ;
- раннее, агрессивное лечение тяжелой и злокачественной гипертензии;
- важность немедикаментозного лечения;
- более низкий уровень АД для начала лекарственной терапии при наличии факторов риска.
- установленная польза снижения АД в группе пожилых пациентов;
- рассмотрение изолированной систолической гипертензии в рамках эссенциальной гипертензии;
- использование систолического и диастолического АД в качестве критериев для начала гипотензивной терапии и оценки ее эффективности;

– стратификация артериальной гипертензии по степени риска.

Стратификация пациентов по степени риска

У больных АГ прогноз зависит не только от уровня АД. Наличие сопутствующих факторов риска, степень вовлечения в процесс органов-мишеней, а также наличие ассоциированных клинических состояний имеют большее значение, чем степень повышения АД, в связи с чем в современную классификацию необходимо ввести стратификацию больных в зависимости от степени риска. Клинические проявления сердечно-сосудистых заболеваний и поражения органов-мишеней рассматриваются как более сильные факторы по сравнению с факторами риска (табл. 1). Такой подход предоставляет врачам упрощенный метод определения уровня риска для каждого отдельного пациента, дает четкое представление о долговременном прогнозе и облегчает принятие решения о сроках начала, характере антигипертензивной терапии и целевом уровне АД. Особенная ценность вышеописанного подхода заключается в том, что уровень АД утрачивает главенствующую роль в выборе тактики лечения. Это представляется крайне важным, учитывая большую вариабельность АД вообще и у нерегулярно леченных пациентов в частности, при неизбежно возникающих трудностях при отнесении пациента к той или иной группе только на основании цифр АД. Принципиальное значение изменение подхода к ведению пациентов с АГ, определяемого степенью риска, в известной мере обусловлено наметившимся в начале 90-х годов значительным замедлением снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности у больных с АГ.

От термина «стадия» целесообразно отказаться, т. к. у многих больных зарегистрировать «стадийность» развития болезни не удастся. Таким образом, вместо стадии болезни, определяемой выраженностью органических повреждений, введено разделение пациентов по степени риска, что позволит учитывать существенно большее количество объективных параметров, облегчит оценку индивидуального прогноза и упростит выбор тактики лечения.

Критерии стратификации риска и его уровни суммированы в табл. 1-3.

Группа низкого риска

Эта группа включает всех мужчин и женщин младше 55 лет с широким диапазоном колебаний АД в пределах I-II степени при отсутствии факторов риска, поражения органов-мишеней и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие 10 лет составляет менее 15%.

Группа среднего риска

Эта группа включает пациентов с широким диапазоном колебаний АД. Принципиальным признаком принадлежности к этой группе является наличие факторов риска при отсутствии поражения органов-мише-

ней и/или сопутствующих заболеваний. Иными словами, эта группа объединяет пациентов с незначительным повышением АД и многочисленными факторами риска и пациентов с выраженным повышением АД, но с небольшим количеством факторов риска. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие 10 лет в этой группе составляет 15-20%.

Группа высокого риска

К этой категории относятся пациенты, имеющие более 3-х факторов риска и/или поражение органов-мишеней и/или сахарный диабет, независимо от степени АГ. В эту группу, в которой показана безотлагательная медикаментозная терапия, могут быть включены пациенты с нормальным повышенным АД при условии наличия сахарного диабета. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие 10 лет в группе – более 20%.

Группа очень высокого риска

К этой группе относят пациентов при наличии ассоциированных заболеваний (стенокардия и/или перенесенный инфаркт миокарда, операция реваскуляризации, сердечная недостаточность, перенесенные мозговой инсульт или транзиторная ишемическая атака, нефропатия, ХПН, поражение периферических сосудов, ретинопатия III-IV ст.) независимо от степени повышения АД, а также пациентов с III степенью повышения АД, за исключением пациентов с отсутствием факторов риска. Риск раз-

вития сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие 10 лет в этой группе превышает 30%.
Сопоставление уровней АД и факторов, влияющих на прогноз при АГ, позволяет врачу определить риск развития осложнений у больных с повышенным АД, что в свою очередь является важным обстоятельством в выборе схемы и сроков начала лечения больных.

Формулировка диагностического заключения

- Примечания:
- степени риска. Риск 1 – Риск 4;
 - категорию степень повышения АД следует использовать при впервые выявленной или нелеченной АГ;
 - категории низкого и среднего риска – неосложненные формы;
 - категории высокого и очень высокого риска – осложненные формы с указанием поражений органов – мишеней, сердечно-сосудистых и ассоциированных заболеваний;
 - поражения органов-мишеней, сердечно-сосудистые осложнения следует формулировать с учетом международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10, ВОЗ);
 - при нормализованном артериальном давлении (АД менее 140/90 мм рт. ст.) в диагностическом заключении следует указывать: гипертоническая болезнь, скорректированная (название) препаратом, суточная доза;

Таблица 1

Критерии стратификации факторов риска		
Факторы риска	Поражение органов-мишеней	Ассоциированные клинические состояния
САД выше 140 мм рт. ст., ДАД выше 90 мм рт. ст.	Гипертрофия левого желудочка (ЭКГ, ЭХОКГ или рентгенография)	ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ Ишемический инсульт Геморрагический инсульт Транзиторная ишемическая атака
Мужчины > 55 лет Женщины > 65 лет	Протеинурия и/или креатинин 1,2-2,0 мг/%	ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЦА Инфаркт миокарда Стенокардия Коронарная реваскуляризация Застойная сердечная недостаточность
Курение	Ультразвуковые или рентгенологические признаки атеросклеротической бляшки	ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК Диабетическая нефропатия Почечная недостаточность (креатинин > 2 мг%)
Холестерин > 6,5 ммоль/л	Генерализованное или очаговое сужение артерий сетчатки	СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ Расслаивающая аневризма аорты Симптоматическое поражение периферических артерий
Сахарный диабет		ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ РЕТИНОПАТИЯ Геморрагии или экссудаты Отек соска зрительного нерва
Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (у женщин < 65 лет и мужчин < 55 лет)		

Таблица 2

Диагностические критерии стратификации риска

Группа риска	Степень АГ	Прогностические факторы риска
Низкий риск – риск 1	Степень АГ I-II	Нет факторов риска, поражения органов-мишеней, сердечно-сосудистых и ассоциированных заболеваний
Средний риск – риск 2	Степень АГ I-II	Нет поражения органов-мишеней, сердечно-сосудистых и ассоциированных заболеваний. Есть один и более факторов риска
Высокий риск – риск 3	Степень АГ I-III	Есть поражение органов-мишеней ± другие факторы риска и/или сахарный диабет
Очень высокий – риск 4	Степень АГ I-III	Есть ассоциированные клинические заболевания риска

Таблица 3

Стратификация риска определения прогноза

Другие факторы риска и анамнез заболевания	Артериальное давление (мм рт.ст)		
	Степень 1 (мягкая)	Степень 2 (умеренная)	Степень 3 (тяжелая)
	САД 140-159 или ДАД 90-99	САД 160-179 или ДАД 100-109	САД ≥ 180 или ДАД ≥ 110
I. Нет других факторов риска	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
II. 1-2 фактора риска	Средний риск	Средний риск	Очень высокий риск
III. 3 и более фактора риска или повреждение органов-мишеней, или сахарный диабет	Высокий риск	Высокий риск	Очень высокий риск
IV. Ассоциированные клинические состояния	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

- наличие гиперхолестеринемии следует отражать в диагностическом заключении;
- при наличии скорректированной дислипидемии в диагностическое заключение заносится дислипидемия, скорректированная препаратом (название), суточная доза.

1. Гипертоническая болезнь, неосложненная форма. Риск 1 или 2:

1.1. При отсутствии факторов риска:

- гипертоническая болезнь I степени, неосложненная форма. Риск 1.

или

- гипертоническая болезнь, неосложненная форма, скорректированная амлодипином 10 мг/сут. Риск 1.

1.2. При наличии факторов риска, отсутствии поражения органов-мишеней, сердечно-сосудистых осложнений и сахарного диабета:

- гипертоническая болезнь I степени (II степени), неосложненная форма. Риск 2. Дислипидемия.

или

- гипертоническая болезнь, неосложненная форма, скорректированная амлодипином 10 мг/сут. Риск 2. Дислипидемия, скорректированная ловастатином 20 мг/сут.

2. Гипертоническая болезнь, осложненная форма. Риск 3 или 4.

При наличии поражения органов-мишеней, сердечно-сосудистых осложнений и сахарного диабета.

Гипертоническая болезнь I степени (II или III степени), осложненная форма. Осложнения:

Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца:

- гипертоническое сердце. Гипертрофия левого желудочка (возможные уточнения: с коронарной недостаточностью, концентрическая, асимметричная, эксцентрическая);
- гипертоническое сердце. Недостаточность кровообращения (возможно уточнение функционального класса);
- ИБС, стенокардия с указанием функционального класса;
- ИБС, перенесенный инфаркт миокарда. Недостаточность кровообращения (возможно уточнение функционального класса).

Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением мозга:

- перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения (инсульт или транзиторная ишемическая атака с уточнением последствий);
- признаки хронической сосудистой патологии мозга (начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга, дисциркуляторная энцефалопатия).

Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением почек:

- гипертоническая нефропатия с почечной недостаточностью или без нее (возможные уточнения: интерстициальный нефрит);

Гипертоническая ретинопатия:

- возможные уточнения: степень ретинопатии.

Поражение артерий:

- атеросклероз артерий конечностей;
- атеросклероз других артерий;
- аневризма и расслоение аорты.

Стратификация риска и современный диагноз представлены в табл. 4.

Клиническая картина гипертонической болезни

«Тихий убийца» – этим эффективным термином часто обозначают ГБ, поскольку обычно она развивается постепенно, малосимптомно, и больной может годами иметь повышенное артериальное давление и даже не подозревать об этом. Однако если ГБ не замечать, не выявлять и не лечить, то она может вызвать крайне серьезные последствия, включая смертельный исход.

Повышение АД служит наиболее ранним и постоянным проявлением ГБ. Заболевание протекает хронически с периодами ухудшения и улучшения. Прогрессирование ГБ может быть различным по темпу: медленно прогрессирующим и быстро прогрессирующим (злокачественным).

У большинства пациентов с ГБ нет симптомов, связанных с высоким АД, вследствие чего этих пациентов можно выявить только в процессе физикального обследования. Жалобы, заставляющие пациента с АГ обратиться к врачу, делятся на три группы:

1-я группа жалоб – обусловлены собственно высоким АД;

2-я группа жалоб – обусловлены поражением сосудов;

3-я группа жалоб – связаны с основным заболеванием в случае вторичной гипертензии.

1-я группа: многие больные считают головную боль основным симптомом АГ, однако необходимо подчеркнуть, что появление головной боли характерно лишь для тяжелых, запущенных случаев ГБ. Чаще всего боль локализуется в затылочной области и появляется утром после сна, а затем постепенно в течение нескольких часов исчезает. Другими важными жалобами при ГБ могут быть головокружение, сердцебиение и легкая утомляемость.

2-я группа: к жалобам, обусловленным сосудистыми расстройствами, относятся носовые кровотечения, гематурия, нарушение зрения вследствие поражения сетчатки, эпизоды слабости или головокружения, обусловленные преходящей ишемией мозга, стенокардия и одышка как проявления коронарогенной сердечной недостаточности. Иногда может появиться боль, вызванная расслоением аорты или разрывом ее аневризмы.

Таблица 4

Стратификация риска и современный диагноз

Группа риска	Диагностические критерии	Традиционный диагноз	Современный диагноз
Низкий риск (риск 1)	Степень АГ 1, нет факторов риска, поражения органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний	НЦД Пограничная АГ Гипертоническая болезнь I стадии	Гипертоническая болезнь, неосложненная форма, риск 1
Средний риск (риск 2)	Степень АГ 1-2, есть один и более факторов риска. Нет поражения органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний	Гипертоническая болезнь I стадии	Гипертоническая болезнь, неосложненная форма, риск 2
Высокий риск (риск 3)	Степень АГ 1-3, есть более 3-х факторов риска и/или поражение органов-мишеней и/или сахарный диабет, нет ассоциированных клинических состояний	Гипертоническая болезнь II стадии	Гипертоническая болезнь, осложненная форма, риск 3
Очень высокий риск (риск 4)	Степень АГ 1-3, есть ассоциированные клинические состояния или Степень АГ 3, Есть факторы риска	Гипертоническая болезнь I стадии Гипертоническая болезнь II стадии Гипертоническая болезнь III стадии	Гипертоническая болезнь, осложненная форма, риск 4

3-я группа: примерами симптомов, связанных с основным заболеванием при симптоматической гипертензии, являются полиурия, полидипсия и мышечная слабость вследствие гипокалиемии у больных с первичным гиперальдостеронизмом или увеличение массы тела и эмоциональная лабильность у больных с синдромом Кушинга. У больных с феохромоцитомой эпизодически могут возникать головные боли, сердцебиение, потоотделение и постуральные головокружения.

Обследование больных артериальной гипертонией преследует следующие цели:

- исключить вторичный характер артериальной гипертонии и установить устранимые и неустраимые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний;
- качественно и количественно оценить наличие повреждения органов-мишеней, сердечно-сосудистых и сопутствующих заболеваний.

Всесторонняя оценка истории заболевания должна включать:

- семейный анамнез артериальной гипертонии, сахарного диабета, дислипидемии, ИБС, инсульта и заболеваний почек;
- информацию о продолжительности и предшествующем уровне повышения АД, эффективности и нежелательных явлениях предшествующей антигипертензивной терапии;
- анамнез и имеющиеся симптомы ИБС или сердечной недостаточности, цереброваскулярной болезни, периферических сосудистых заболеваний, диабета, подагры, дислипидемии, бронхоспазма, нарушений сексуальной функции, заболеваний почек, других заболеваний и информацию о препаратах, используемых для лечения имеющихся состояний;
- оценку симптомов, позволяющих предполагать вторичный характер артериальной гипертонии;
- тщательную оценку образа жизни пациента, в т. ч. диеты (употребление жиров, соли, алкоголя), курения, физической активности, изменения веса с использованием индексов массы тела, талия/бедра для оценки распределения жировой ткани;
- детальный анализ принимаемых препаратов, которые могут повышать АД (оральные контрацептивы, НПВС, кокаин, амфетамин, эритропоэтин, циклоспорины, стероиды);
- оценку личностных, психосоциальных и окружающих факторов, могущих повлиять на приверженность к антигипертензивной терапии, включая обстановку в семье, на работе и образовательный уровень.

Физическое исследование

Полное физическое исследование включает:

- тщательное 2-3-кратное измерение АД в соответствии с международными стандартами;

- измерение роста, веса, расчет индекса массы тела; измерение окружности талии и бедер, расчет отношения талия/бедро;
- исследование глазного дна для установления степени гипертонической ретинопатии;
- исследование сердечно-сосудистой системы: размеры сердца, изменение тонов, наличие шумов; признаки сердечной недостаточности; патология сонных, почечных и периферических артерий, коарктация аорты;
- исследование легких (хрипы, признаки бронхоспазма);
- исследование брюшной полости (сосудистые шумы, увеличение почек, патологическая пульсация аорты);
- исследование пульсации артерий и наличия отеков на конечностях;
- исследование нервной системы для уточнения наличия цереброваскулярной патологии.

Дополнительные методы исследования

Обязательные исследования проводятся до начала лечения с целью выявления поражения органов-мишеней и факторов риска:

- анализ мочи;
- клинический анализ крови с подсчетом формулы;
- биохимический анализ крови (калий, натрий, креатинин, глюкоза, общий холестерин, липопротеиды высокой плотности);
- ЭКГ в 12 стандартных отведениях.

Специальные исследования должны проводиться в случаях, если существует высокая вероятность того, что их результаты могут повлиять на тактику лечения данного пациента:

- расширенный биохимический анализ крови с определением ЛПНП, триглицеридов, мочевой кислоты, кальция, гликозилированного гемоглобина;
- определение клиренса креатинина;
- исследование активности ренина плазмы, уровня альдостерона, ТТГ, при необходимости – Т4;
- исследование суточной мочи (микроальбуминурия, суточная протеинурия, экскреция катехоламинов с мочой);
- эхокардиография для оценки гипертрофии левого желудочка;
- ультрасонография артерий;
- УЗИ почек;
- суточное мониторирование АД;
- ангиография;
- компьютерная томография.

Проведение специальных методов исследования для установления причины повышения давления показано в следующих случаях:

- возраст, анамнез, результаты физического исследования и обычных лабораторных тестов, тяжесть гипертонии не исключает ее вторичный характер;

- артериальная гипертония плохо поддается медикаментозной терапии;
- достаточно быстрое утяжеление ранее доброкачественно протекавшей гипертонии;
- наличие кризов с выраженными вегетативными проявлениями;
- артериальная гипертония 3-й степени, рефракторная к медикаментозной терапии;
- внезапное развитие гипертонии.

Течение ГБ часто осложняется гипертоническими кризами:

I тип (адреналовый, нейровегетативная форма, гиперкинетический тип). Характеризуется внезапным появлением головной боли, головокружения, возбуждения, «сетки» или «тумана» перед глазами, потливости, похолодания рук и ног, сухости во рту, сердцебиения, учащенного обильного мочеиспускания. Могут появляться боли в области сердца вплоть до приступа стенокардии, чувство нехватки воздуха. При аускультации тоны сердца громкие, акцент 2-го тона над аортой во 2-м межреберье справа от грудины. Отмечается увеличение преимущественно систолического АД с большой пульсовой амплитудой. На ЭКГ может быть снижение сегмента ST, сглаженность зубца Т. В моче после криза появляется умеренная протеинурия, гиалиновые цилиндры, единичные измененные эритроциты. Гипертонический криз продолжается от нескольких минут до 2-3 часов. Осложнения в виде нарушения регионального кровообращения (инсульта, стенокардии, острой левожелудочковой недостаточности) бывают редко. Гипертонический криз I типа редко бывает у больных ГБ I стадии, чаще у больных ГБ II стадии.

II тип (норадреналовый, водно-солевая форма, гипокINETический тип). Развивается постепенно, протекает длительно (от 3-4 часов до 4-5 дней). В клинической картине преобладают мозговые симптомы, обусловленные энцефалопатией: головная боль, тяжесть в голове, сонливость, вялость, тошнота, рвота, дезориентированность. Могут быть сжимающие боли в области сердца, одышка, приступы удушья. Диурез понижен. Лицо бледное, одутловатое, вены набухшие, пальцы утолщены («не снимается кольцо»). Выявляются преходящие парестезии, гемипарезы. Лицо гиперемировано, цианотично. Повышается систолическое и диастолическое АД равномерно или с преобладанием диастолического. Пульсовое давление уменьшено. Пульс или замедлен, или не изменен, реже учащен. На ЭКГ – снижение интервала ST, зубец Т двухфазный или отрицательный. В моче после криза появляются протеинурия, измененные эритроциты, гиалиновые цилиндры. Часто возникают осложнения в виде инсульта, инфаркта миокарда или острой левожелудочковой недостаточности.

Лечение ГБ

Хотя в настоящее время ГБ считается неизлечимой, поддержание АД на приемлемом уровне вполне возможно. Ранняя диагностика и лечение ГБ могут значительно уменьшить вероятность развития осложнений или предотвратить их, поскольку даже легкая форма ГБ многократно увеличивает риск этих осложнений.

Цель лечения пациента с артериальной гипертонией – достижение максимального снижения общего риска сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности, что требует лечения всех выявленных обратимых факторов риска и повышенного уровня АД.

Определяющим критерием для назначения медикаментозной терапии является принадлежность к определенной группе риска, а не собственно степень повышения АД.

Общие принципы ведения больных

1. Если пациент отнесен к группе высокого и очень высокого риска, то следует назначить немедленный прием препаратов по поводу артериальной гипертонии и других факторов риска или сопутствующих заболеваний.
2. Поскольку группа больных среднего риска чрезвычайно гетерогенна по уровню АД и характеру факторов риска, то решение о сроке начала медикаментозной терапии принимает врач. Допустимо мониторирование АД в течение нескольких недель (до 3-6 мес.) для принятия решения о назначении лекарственной терапии. Ее следует начинать при сохранении уровня АД более 140/90 мм. рт. ст.
3. В группе низкого риска следует провести длительное наблюдение за больным (6-12 мес.) перед принятием решения, назначать ли ему лекарственную терапию. Лекарственную терапию в этой группе назначают при сохраняющемся уровне АД 140/90 мм рт. ст. и выше.

Практическая схема ведения больного с АГ представлена на рис. 1. и в табл. 7.

В лечении АГ необходимо добиваться достижения оптимальных или нормальных показателей АД. Они определены для систолического давления ниже 140 мм рт. ст. и диастолического давления менее 90 мм рт. ст. У пациентов молодого и среднего возраста установлена безопасность и дополнительная польза в виде дальнейшего снижения сердечно-сосудистой заболеваемости при достижении уровня АД < 130/85 мм рт. ст. Наиболее аргументирована польза дальнейшего снижения АД у больных с сахарным диабетом, что служит обоснованием снижения АД < 130/85 мм рт. ст. у этой категории пациентов. Для пожилых пациентов рекомендуется достижение уровня АД ниже 140/90 мм рт. ст. Для определения желательного эффекта чрезвычайно полезна стратификация больных по риску: чем выше риск, тем важнее добиться адекватного снижения АД и устранения других факторов риска.

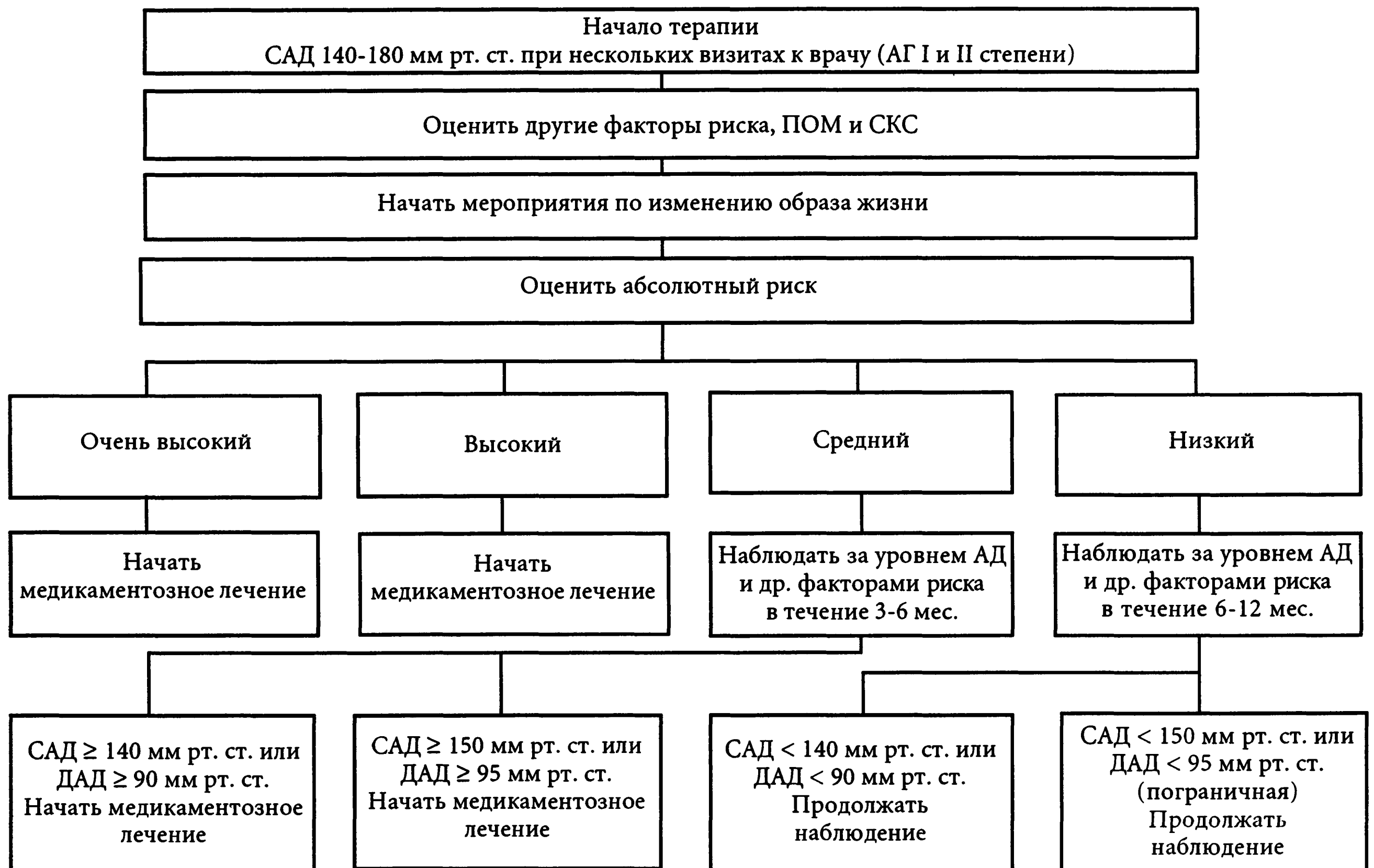


Рис. 1. Алгоритмы ведения больного с АГ

I. Немедикаментозное лечение

Немедикаментозные меры направлены на снижение АД, уменьшение потребности в антигипертензивных средствах и усиление их эффекта, на первичную профилактику гипертонии и ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний на популяционном уровне. Акцент на немедикаментозную программу лечения АГ связан с изменением взглядов на природу АГ. Современная пандемия метаболического варианта АГ связана не с усилением патогенных факторов, а с ослаблением саногенных (недостаточная физическая активность, нерациональное питание).

Немедикаментозную программу снижения АД следует рекомендовать всем пациентам, независимо от тяжести гипертонии и медикаментозного лечения.

Меры по изменению образа жизни предусматривают:

1. **Меры, польза которых доказана:** 1) снижение избыточной массы тела, особенно у лиц с абдоминальным типом ожирения; 2) ограничение потребления натрия с пищей до 2 г/сут (88 ммоль/сут), т. е. до 5 г поваренной соли в день; 3) ограничение потребления спиртных напитков до 168 мл 100% алкоголя в неделю для мужчин и до 112 мл в неделю для женщин; 4) регулярные изотонические физические нагрузки (физические упражнения на открытом воздухе умеренной интенсивности и продолжительностью не менее 30-60 мин 3-4 раза в неделю); 5) увеличение потребления калия с пищей.

2. **Меры, польза которых обсуждается:** 1) добавление кальция в пищу; 2) добавление магния в пищу; 3) добавление рыбьего жира (например, эйконола); 4) расслабляющие упражнения; 5) ограничение потребления кофеина (с чаем, кофе и т. д.).

Остановимся подробнее на некоторых из них:

1. **Снижение избыточного веса.** Избыточная масса тела является важным фактором, predisposing к повышению уровня АД. Большинство пациентов с артериальной гипертонией страдают избыточной массой тела. Уменьшение веса на 5 кг у большинства гипертоников ведет к снижению АД и оказывает благоприятное воздействие на ассоциированные факторы риска, в том числе инсулинорезистентность, диабет, гиперлипидемию, гипертрофию левого желудочка. Снижение уровня АД при уменьшении массы тела может быть потенцировано одновременным увеличением физической активности, комплексной модификацией диеты, уменьшением употребления алкоголя и поваренной соли.

2. **Уменьшение употребления поваренной соли.** Эпидемиологические данные свидетельствуют о взаимосвязи употребления поваренной соли с пищей и распространенностью гипертонии. Наиболее чувствительными к снижению употребления соли являются лица с избыточным весом и пожилые пациенты. Рандомизированные контролируемые исследования показали, что снижение употребления соли с 10 до 4,5 г в день снижает уровень систолического АД на 4-6 мм рт. ст. У пожилых

Таблица 5

Рекомендации по выбору лекарственных препаратов для лечения больных с АГ (И. Е.Чазова, 2002)		
Класс препаратов	Показания	Противопоказания
Диуретики	Сердечная недостаточность Пожилые больные Систолическая АГ	Подагра
β-блокаторы	Стенокардия Инфаркт миокарда в анамнезе Тахикардии	Хронические обструктивные болезни легких Блокада проводящей системы сердца
Ингибиторы АПФ	Сердечная недостаточность Сердечная недостаточность Дисфункция левого желудочка Инфаркт миокарда в анамнезе Диабетическая нефропатия	Беременность Лактация Двусторонний стеноз почечных артерий (стеноз почечной артерии единственной почки)
Антагонисты кальция	Стенокардия Пожилые больные Систолическая АГ Поражение периферических артерий Хронические обструктивные болезни легких	Блокада проводящей системы сердца (для дилтиазема и верапамила)
α-адреноблокаторы	Доброкачественная гиперплазия предстательной железы Нарушение толерантности к глюкозе Дислипидемия	Ортостатическая гипотония Сердечная недостаточность
Антагонисты ангиотензиновых рецепторов	Сердечная недостаточность Дисфункция левого желудочка Инфаркт миокарда в анамнезе Кашель при приеме ингибиторов АПФ	Беременность Лактация Двусторонний стеноз почечных артерий (стеноз почечной артерии единственной почки)
Агонисты имидазолиновых рецепторов	Метаболический синдром	Блокада проводящей системы сердца

Таблица 6

Оптимальные комбинации антигипертензивных препаратов в зависимости от сопутствующих заболеваний или синдромов (Ивашкин В. Т., Кузнецов Е. Н., 2001)	
Сопутствующее заболевание или синдром	Предпочтительная комбинация
Выраженная гипертрофия ЛЖ	Ингибитор АПФ + антагонист кальция
Стенокардия напряжения	β-адреноблокатор + дигидропиридиновый антагонист кальция
Сердечная недостаточность	Диуретик + ингибитор АПФ Ингибитор АПФ + амлодипин (норваск) Антагонист АТ ₁ -рецепторов + диуретик
Сахарный диабет	Ингибитор АПФ + антагонист кальция Ингибитор АПФ + диуретик (индапамид) α ₁ -адреноблокатор + β ₁ -адреноблокатор β ₁ -адреноблокатор + дигидропиридиновый антагонист кальция
Поражение почек	Ингибитор АПФ + антагонист кальция

Таблица 7

Схема-алгоритм лечения артериальной гипертензии
Тактика лечения больных гипертонией в зависимости от наличия факторов риска
 (Ивашкин В. Т., Кузнецов Е. Н., 2001)

АД, мм рт. ст.	Нет факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, поражений органов-мишеней, сердечно-сосудистых заболеваний	Наличие по меньшей мере одного из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, за исключением сахарного диабета, при отсутствии поражений органов-мишеней и сердечно-сосудистых заболеваний	Наличие поражения органа-мишени, сердечно-сосудистого заболевания и/или сахарного диабета
130-139/85-89	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни	Медикаментозная терапия ¹
140-159/90-99	Изменение образа жизни (в течение 12 мес)	Изменение образа жизни (в течение 12 мес) ²	Медикаментозная терапия
160/100 и выше	Медикаментозная терапия	Медикаментозная терапия	Медикаментозная терапия

Примечания: ¹ Медикаментозная антигипертензивная терапия при таком уровне АД показана больным с сердечной недостаточностью, почечной недостаточностью или сахарным диабетом.
² При наличии нескольких факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний врач может назначить антигипертензивные препараты в дополнение к изменению образа жизни.

пациентов снижение употребления соли до 2,3 г в день не сопровождается какими-либо нежелательными явлениями и приводит к существенному уменьшению потребности в медикаментозном лечении гипертензии. Ограничение соли повышает эффективность гипотензивной терапии, в частности диуретиками и ИАПФ.

3. *Уменьшение употребления алкоголя.* Существует линейная зависимость между употреблением алкоголя, уровнем АД и распространенностью гипертензии в популяции. Кроме того, алкоголь ослабляет эффект антигипертензивных препаратов. Больным гипертонией, употребляющим алкоголь, следует рекомендовать уменьшение употребления алкоголя до не более 20-30 г этанола в день для мужчин и не более 10-20 г этанола в день для женщин.

4. *Увеличение физической активности.* Рекомендуется умеренная аэробная физическая нагрузка, например, быстрая ходьба пешком, плавание в течение 30-45 мин. 3-4 раза в неделю. Более интенсивная физическая нагрузка (бег) обладает менее выраженным гипотензивным эффектом. Изометрические нагрузки, такие, как поднятие тяжестей, могут оказывать прессорное воздействие.

5. *Комплексная модификация диеты.* Комплексная модификация диеты включает в себя рекомендации по увеличению в рационе пациентов, страдающих гипертонической болезнью, фруктов и овощей, продуктов, богатых калием, магнием, кальцием, увеличение употребления рыбы и морепродуктов, снижение употребления жиров животного происхождения.

II. Медикаментозное лечение

Общие принципы медикаментозного лечения артериальной гипертензии включают:

- начало лечения с минимальных доз одного препарата;

- переход к препаратам другого класса при недостаточном эффекте лечения или плохой переносимости после увеличения дозы первого препарата или добавления второго;
- использование препаратов длительного действия для достижения 24-часового эффекта при однократном приеме. Применение таких препаратов обеспечивает более мягкое и длительное гипотензивное действие с более интенсивной защитой органов-мишеней, а также высокую приверженность пациентов лечению;
- использование оптимальных сочетаний препаратов для достижения максимального гипотензивного действия и минимизации побочных проявлений действия препаратов.

Рекомендации по выбору конкретного антигипертензивного препарата.

В настоящее время для начала лечения больных с АГ может быть использован любой из 7 основных классов антигипертензивных препаратов, представленных в табл. 5. На выбор конкретного препарата оказывают влияние многие факторы, среди которых наиболее важными являются следующие:

- имеющиеся факторы риска у данного больного;
- наличие поражений со стороны органов-мишеней, клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, болезней почек и сахарного диабета;
- наличие сопутствующих заболеваний, которые могут способствовать или ограничивать использование антигипертензивного препарата того или иного класса;
- индивидуальные реакции больных на препараты различных классов;
- вероятность взаимодействия с препаратами, которые пациент использует по другим поводам;

- стоимость лечения и, связанная с этим, его доступность.

Комбинированная терапия (табл. 6)

Использование для монотерапии препаратов основных классов в рекомендуемых дозах обеспечивает снижение АД в среднем на 7-3 мм рт. ст. для систолического и на 4-8 мм рт. ст. для диастолического АД. Причем снижение АД до нормальных величин при монотерапии удается достигнуть только у 30% больных (результаты исследования HOT, 1998 г.).

Поэтому у большинства пациентов проводится комбинированная терапия, которая вызывает более эффективное снижение АД по сравнению с монотерапией (в 2 раза и более).

Комбинирование гипотензивных препаратов (II ступень)

Предпочтительные комбинации:

- диуретик + β -адреноблокатор;
- диуретик + ингибитор АПФ (или антагонист рецепторов ангиотензина-II);
- антагонист кальция (дигидропиридины) + β -адреноблокатор;
- антагонист кальция + ингибитор АПФ;
- α_1 -адреноблокатор + β -адреноблокатор.

Менее предпочтительные комбинации:

- антагонист кальция + диуретик;
- β -адреноблокатор + ингибитор АПФ.

Нерекомендованные комбинации:

- β -адреноблокатор + антагонист кальция типа верапамила или дилтиазема;
- антагонист кальция + α_1 -адреноблокатор.

При злокачественной гипертензии (III ступень) иногда комбинируют все 4 основные группы (β -блокаторы, диуретики, антикальциевые и α -блокаторы). Позитивным результатом считается снижение АД на 25%, исчезновение симптомов энцефалопатии, улучшение функции почек и состояния глазного дна.

Причины неадекватного снижения АД

Псевдоредфрактерность:

- отсутствие приверженности к лечению;
- перегрузка объемом;
- избыточное потребление поваренной соли;
- прогрессирующий нефросклероз;
- неадекватная диуретическая терапия;
- псевдогипертензия у пожилых людей;
- гипертензия «белого халата»;
- использование обычной манжетки у больного с ожирением.

Лекарственные причины:

- низкие дозы антигипертензивных средств;
- неадекватные комбинации;

- взаимодействия с другими препаратами (НПВС, симпатомиметики, оральные контрацептивы, антидепрессанты и т. д.).

Сопутствующие заболевания и состояния:

- курение;
- нарастающее ожирение;
- ночное апноэ;
- инсулинорезистентность/гиперинсулинемия;
- злоупотребление алкоголем;
- поражение мозга.

Лечение гипертонических кризов

При купировании гипертонического криза недопустимо резкое снижение АД во избежание нарастания неврологической или кардиальной симптоматики. Рекомендуется снижать систолическое и диастолическое АД примерно на 25% от исходных цифр. В этом случае сохраняется саморегуляция кровотока в жизненно важных органах.

Гипертонический криз I типа. АД необходимо снижать постепенно, не менее чем за 1 час. Терапию можно начинать с нифедипина (коринфара) или клофелина. При сублингвальном приеме коринфара (10-20 мг) и снижении через 15-30 мин. систолического АД на 15%, а диастолического АД на 10%, можно прогнозировать купирование криза к концу 1-го часа. В случае отсутствия эффекта в указанный срок ожидать купирование криза нецелесообразно. Возможно применение клофелина сублингвальным или внутрь по 0,075-0,15 мг или в/в медленно в дозе 1-1,5 мл 0,01% раствора в изотоническом растворе. Во избежание ортостатических явлений, препарат вводят в горизонтальном положении больного. В течение последующих 1,5-2 часов больной должен соблюдать постельный режим. Кроме коринфара и клофелина, для купирования криза I порядка можно использовать β -блокаторы и препараты с одновременной α - и β -блокирующей активностью (лабеталол).

Гипертонический криз II типа. АД необходимо снижать постепенно, не менее чем за 1 час. Можно начинать с коринфара по 10-20 мг сублингвальным. Одновременно вводят быстродействующие диуретики – лазикс по 40-80 мг в/в струйно. Возможно использование ингибиторов АПФ (капотен) после купирования криза по 1/2 табл. внутрь каждые полчаса в течение 1-2 часов для предупреждения «рикошетных» кризов. Можно использовать капотен сублингвальным в дозе 25-50 мг, возможно его сочетание с 10 мг коринфара. Хороший эффект дает клофелин при в/в медленном введении 1,5 мл 0,01% раствора в изотоническом растворе.

Ответственность больного за лечение ГБ

Очень важно, чтобы больной понимал, что, хотя при ГБ можно достичь определенного улучшения, поддерживая нормальный уровень АД, ее нельзя вылечить. ГБ требует постоянного лечения на протяжении всей жизни больного, хотя ее тяжесть можно значительно снизить, если аккуратно соблюдать все указания и выполнять назначения врача.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СРЕДСТВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ (АГ)

Для начальной фармакотерапии АГ (так называемая первая ступень) первичный выбор осуществляется между 5 основными группами лекарств: ингибиторами АПФ (ИАПФ) (в последнее время – и блокаторами рецепторов к ангиотензину-2), антикальциевыми препаратами (не задерживают натрий и воду), β -адреноблокаторами, диуретиками (особенно при наличии энцефалопатии, но – не при нарушении функции почек), α -адреноблокаторами.

ИАПФ (все они связывают ионы цинка в молекуле фермента) широко используются при АГ любой формы (включая «систолическую») и любой степени тяжести. Блокируя образование ангиотензина-2 (особенно в «циркуляторном» компоненте РААС), снижают его прессорное действие на сосуды; предохраняя от разрушения брадикинин, усиливают его депрессорное действие. **АПФ** (*дипептидилкарбоксипептидаза*; КФ 3.4.15.1) отщепляет дипептиды с карбоксильного конца олигопептидов различного строения; в частности, от АТ-1 отщепляется His-Leu), этот фермент идентичен во всех тканях организма, кроме тестикул. Кроме ангиотензина и брадикинина, АПФ способен гидролизовать энкефалины, нейротензин, тахикинин (субстанцию Р), АКТГ, В-цепи инсулина, рилизинг – фактор ЛГ.

Благодаря снижению выработки альдостерона, ИАПФ уменьшают задержку натрия, что также является вкладом в антигипертензивный эффект. Препараты оказывают кардиопротективное действие, предупреждая диастолическую дисфункцию и препятствуя развитию гипертрофии левого предсердия и желудочка (с последующим возникновением ИБС и сердечной недостаточности),

Препарат **ИАПФ** 1 поколения – **каптоприл** (действует непродолжительно, нужно вводить 3-4 раза в день (по 25 мг), в связи с этим возможны существенные колебания АД на протяжении суток, что неблагоприятно сказывается на церебральном кровообращении); содержит SH-группу, с которой ряд авторов связывает наличие нейтропении и нефротоксического потенциала. С другой стороны, сульфгидрильные группировки обеспечивают антиоксидантный потенциал.

Вводить нужно натощак, пища снижает всасывание на 30-40%. Преимуществом препарата при АГ является быстрое действие, возможность сублингвального введения (полезен при кризах). Как и другие ИАПФ, осо-

бенно целесообразен при сочетании АГ с сердечной недостаточностью - нормализует процессы расслабления, в частности, «скоростные» показатели (укорачивается фаза изоволюметрического расслабления, удлиняется фаза быстрого наполнения).

Препаратом 2 поколения с пролонгированным эффектом (достаточно вводить по 10-20 мг 1-2 раза в сутки) является **эналаприл малеат** – исследован наиболее детально, продемонстрировал высокую эффективность (как при АГ, так и при недостаточности кровообращения, диабетической нефропатии – органопротективный эффект) и безопасность. Имеются данные, что эналаприл восстанавливает чувствительность миокарда к сердечным гликозидам. Используют также **лизиноприл**, **периндоприл** (несколько более равномерное, чем у эналаприла, гипотензивное действие на протяжении суток, меньше риск «гипотонии первой дозы»), **рамиприл** (более длительный эффект за счет продолжительного ингибирования АПФ, в том числе в тканях), **моэксиприл** (уменьшает остеопороз), **фозиноприл** (двойной путь выведения, более селективен к АТ-1, реже вызывает кашель), **трандолаприл** (гоптен) – в дозе 1-2 мг действует до 48 часов, 2 пути элиминации с преобладанием внепочечного.

Начинают введение с минимальных доз с последующим повышением. Для подбора дозы АД оценивают как на максимуме действия препаратов, так и в междозовом интервале (для ИАПФ длительного действия – через 24 часа). Степень снижения давления при этом не должна быть меньше половины от максимума.

Препараты длительного действия всасываются независимо от приема пищи. Уменьшается пред- и постнагрузка. Снижается количество циркулирующих катехоламинов (блокада САС), повышается выработка натрийуретического фактора и почечных вазодилатирующих простагландинов – все это также способствует антигипертензивному эффекту. Имеются данные, что АТ-1 переходит в другие метаболиты (АТ 1-7) с вазодилатирующей активностью.

Снижается, как уже указано, разрушение **брадикинина**, что также способствует вазодилатации. Известно, что брадикинин стимулирует 3 эндотелийзависимых расслабляющих фактора: оксид азота, простациклин и эндотелиальный фактор гиперполяризации – метаболит арахидоновой кислоты, открывающий калиевые

каналы – его вклад в расслабление особенно выражен в мелких артериях. Блокада АТ-2 снижает выработку и другого вазопрессора – эндотелина-1.

Отметим, что блокада фермента NO-синтетазы снижает гипотензивный эффект ИАПФ (и блокаторов ангиотензиновых рецепторов).

ИАПФ ведут к обратному развитию «ремоделирования» сосудов, снижая их жесткость, нормализуют нарушенные функции эндотелиальных клеток (в частности, продукцию NO и простагличина, ведущих к локальной вазодилатации), защищают их от разрушения. Известно, что в норме эти клетки живут до 30 лет, при регенерации их после повреждения продукция факторов расслабления снижается.

Препараты хорошо сочетаются с диуретиками (*гипотиазидом*), чему способствует их калийсберегающее действие; в практике достаточно известны стандартные комбинации – *капозид, ко-ренитек*. В отличие от чистых диуретиков эти сочетания не вызывают гипергликемии, атерогенного эффекта. В то же время ИАПФ не следует сочетать с калийсберегающими диуретиками (правда, верошпирон в низкой суточной дозе – 75 мг – не повышает их опасности, хотя контроль уровня калия необходим).

Особенно выгодно применять ИАПФ при сопутствующем сахарном диабете для предотвращения развития диабетической нефропатии, зависящей от гиперfiltrации. Расширяя преимущественно эфферентную артериолу почечного клубочка, препараты снижают filtrationное давление и в связи с этим – гиперfiltrацию, прогрессирование поражений замедляется, снижается микроальбуминурия. Следует отметить, что при сочетании АГ и сахарного диабета все сердечно-сосудистые осложнения встречаются в 6-10 раз чаще.

Наиболее частый (в 3% случаев) побочный эффект – сухой кашель (за счет накопления *брадикинина, нейрокинина А, субстанции Р*) – появляется на 2-3 месяца применения. Здоровью он не угрожает, но неприятен для больных, особенно с бронхолегочной патологией. Отмена ИАПФ на 3-4 дня позволяет оценить их причинную роль в этой ситуации. АПФ могут вызвать явления *ангионевротического отека* (неотложная терапия – адреналин, ГКС). В 2/3 случаев отек от ИАПФ возникает на первой неделе их приема.

Иногда вызывают гипотонию (за 1-3 дня до их применения следует отменить диуретики, нежелательны вместе с фенотиазинами), лейкопению, нарушение функции почек (каптоприл в больших дозах – может неблагоприятно влиять при реноваскулярной гипертензии), нефротоксичность чаще проявляется при совместном применении с диуретиками и НПВС. В начале лечения оценивать уровень креатинина следует 1 раз в 5-7 дней. У большинства больных, однако, функция почек улучшается.

Противопоказаны у беременных, особенно во 2-3 триместре (нарушают развитие системы РАС у плода);

Нежелательны на фоне аллопуринола и рифампицина. Классическое противопоказание – двусторонний стеноз почечных артерий. С осторожностью назначают при облитерирующем атеросклерозе, которому склероз почечных сосудов нередко сопутствует, при подагре (возможно обострение).

Длительное применение ИАПФ у больных с тяжелым поражением печени может привести к дальнейшему ухудшению ее функции.

У части больных препараты недостаточно эффективны, поскольку вмешиваются в основном в работу «циркулирующей» РААС и не способны заблокировать АПФ в тканях. В целом риск побочных эффектов от ИАПФ примерно в 2 раза ниже, чем от β -блокаторов.

Возможной альтернативой ИАПФ представляется группа блокаторов ангиотензиновых (АТ) рецепторов. Помимо блокады эффектов АТ2 на АТ рецепторы 1 типа, ведут к усилению его воздействия на рецепторы 2 типа, в результате усиливается выработка NO, оптимизируются процессы апоптоза. Первый препарат такого рода *лозартан калия* оказался менее эффективным, чем наиболее активные представители других основных групп, но в то же время малотоксичным. По-видимому, его можно использовать в тех же случаях, что и ИАПФ (в том числе, по последним данным, с большим успехом – при недостаточности кровообращения), а также при их недостаточной эффективности либо возникновении кашля. Проявляет также антиишемический и урикозурический эффект.

Возможно сочетать препарат с малыми дозами (12,5-25 мг) гипотиазида, что значительно увеличивает его активность (как и ИАПФ).

Аналоги лозартана – *ирбезартан* (апровель), *эпрозартан* (теветен) – эффективнее снижает активность САС, *валзартан* (диофан) также показали себя позитивно. Последний препарат действует в дозах 80-160 мг в день. Противопоказания к назначению блокаторов АТ2-рецепторов идентичны таковым для ИАПФ. На сегодняшний день их не назначают и больным до 18 лет.

Решая вопрос о назначении всех вышеупомянутых препаратов, надо учитывать экономические возможности больного.

β -адреноблокаторы

Широко используются при АГ. Блокируют β -рецепторы, чувствительные к норадреналину, в частности, пресинаптические, возбуждение которых ведет к выбросу основной порции норадреналина из нервного окончания. Начальный эффект – на 3-5 день лечения, полный – через 3-4 недели.

Механизм антигипертензивного эффекта достаточно сложен, ибо прямого сосудорасширяющего действия не происходит (напротив, возможен спазм периферических сосудов). По-видимому, важнейшими компонентами этого механизма является ослабление сердечных сокращений, блокада юкстагломерулярного аппарата

рата почек со снижением активности РАС и связанной с ней САС; перестройка барорецепторных механизмов дуги аорты и каротидного синуса; уменьшение ОПСС; блокада пресинаптических β_2 -адренорецепторов, т. е. уменьшение высвобождения норэпинефрина (норадреналина) из окончаний постганглионарных симпатических нервных волокон; наконец, «центральное» влияние на упомянутые структуры сосудодвигательного центра. Возможно, у разных β -блокаторов превалируют разные компоненты механизма.

Механизмы антигипертензивного действия различаются у селективных и неселективных β -адреноблокаторов, а также в зависимости от наличия или отсутствия вазодилатирующих свойств или липофильности. Так, ОПСС существенно уменьшается лишь при назначении β -адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами. На сосудодвигательные центры в головном мозге могут оказывать влияние лишь липофильные препараты, способные проникать через гематоэнцефалический барьер.

Существовало мнение о преимуществах использования β -блокаторов у больных молодого возраста с повышенным уровнем ренина в крови (гиперренинная форма АГ). В дальнейшем это подтверждения не нашло. К тому же у молодых мужчин классические β -блокаторы негативно влияют на сексуальную сферу, как, правда, и некоторые другие группы лекарств (β -блокаторы – 10-15%, тиазиды – 4-32%, клофелин, альдомет, резерпин – до 30%).

Вместе с тем они особенно выгодны при сочетании АГ с ИБС (инфаркт миокарда), некоторыми формами сердечных аритмий, гипертиреозом. Малые дозы β -блокаторов используют и при сердечной недостаточности. Показаны они и при лабильной АГ с гиперкинетическим синдромом.

Для лечения АГ (проводимого в течение многих лет) особенно важна минимизация числа и выраженности побочных эффектов β -блокаторов.

Общепринятой классификации β -адреноблокаторов не существует. Препараты, применяемые при длительной терапии гипертонической болезни, удобно разделить на следующие группы в зависимости от наличия или отсутствия вазодилатирующих свойств и β_1 -селективности.

1. β -адреноблокаторы без вазодилатирующих свойств:
 - неселективные (пропранолол, надолол, окспренолол, соталол, тимолол и др.);
 - β_1 -селективные (атенолол, бетаксолол, бисопролол, метопролол и др.).
2. β -адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами:
 - неселективные (пиндолол, лабетолол и др.);
 - β_1 -селективные (карведилол, целипролол и др.)

Препараты делятся также по продолжительности действия (длительного – *атенолол*, *надолол*, менее известные – *бисопролол* (конкор), *бетаксолол* (локрен); среднего – *пиндолол*, короткого – *пропранолол*, *метопролол*, *ацебутолол*, *эсмолол*).

Известно, что β_1 -селективные блокаторы (атенолол, бетаксолол, метопролол) в значительно меньшей степени повышают ОПСС, чем неселективные препараты (надолол, пропранолол и др.), по крайней мере в начале терапии. Кроме того, при лечении β_1 -селективными блокаторами вазоконстрикторная реакция на катехоламины (стресс, курение, большие дозы кофе) выражена слабее, чем при лечении неселективными препаратами.

Играет роль липо- или гидрофильность β -блокаторов. В частности, липофильные β -адреноблокаторы (бетаксолол, карведилол, метопролол, окспренолол, пропранолол и др.) быстро и полностью (более 90%) всасываются в желудочно-кишечном тракте. Обычно они активно метаболизируются в печени, взаимодействуют с индукторами и ингибиторами системы цитохрома P_{450} . Гидрофильные β -адреноблокаторы (атенолол, надолол, соталол и др.) хуже всасываются, мало метаболизируются в печени (в основном экскретируются с мочой). У больных с низкой скоростью клубочковой фильтрации их дозу необходимо уменьшить. Их фармакокинетика (в отличие от липофильных) не изменяется у злостных курильщиков и при совместном применении с индукторами ферментов.

Родоначальник группы – пропранолол (анаприлин) – чаще используется при аритмиях и ИБС, благодаря дополнительным эффектам (мембраностабилизатор). Биодоступность препарата низкая (30%), повышается при длительном приеме, повышении дозы, нарушениях функции печени, с возрастом.

При АГ (используется обычно в дозах 20-160 мг в сутки, учитывая большие индивидуальные колебания биодоступности) применение лимитировано большим числом побочных реакций.

У молодых это – упомянутые сексуальные нарушения, у пожилых (старше 65 лет) – выражен депрессивный эффект, поскольку липидорастворимый анаприлин прекрасно проникает в ЦНС, определяясь там в 20 раз более высокой концентрации, чем в крови.

За счет блокады β_1 -рецепторов у больных может возникнуть избыточная гипотония, брадикардия, нередко с признаками сердечной слабости (вплоть до отека легких), возможным снижением перфузионного давления в коронарных сосудах (последнее более свойственно антикальциевым препаратам – дигидропиридинам).

Эти эффекты выражены в меньшей степени у *ацебутолола* (сектраль) – к тому же препарата с очень высокой биодоступностью, *пиндолола* (вискен) – обладающих так называемой *внутренней симпатомиметической активностью* (ВСА) – способностью, блокируя при связи с β -рецепторами действие на них синаптического норадреналина, в то же время слегка стимулировать их за счет собственного действия (однако депрессогенный эффект выражен резче, чем у анаприлина). Новый препарат этой подгруппы – *бопиндолол* примерно в 200 раз активнее пропранолола (при инфаркте препараты с ВСА не применяют).

Вместе с тем пропранолол может быть использован при гипертензивных кризах (в частности, для сублингвального введения).

За счет блокады β_2 -рецепторов пропранолол и его аналоги вызывают бронхоспазм, особенно опасный при ИБС, так как общая гипоксия усугубляет локальную гипоксию миокарда; снижается толерантность к инсулину с возможностью гипогликемии (опасность при диабете), повышается тонус матки у беременных. Побочные эффекты усиливаются при комбинировании с другими препаратами, ослабляющими адренергические влияния (резерпин, антихолинэстеразные).

Эти эффекты тоже менее выражены у упомянутых выше препаратов с внутренней симпатомиметической активностью и, кроме того, у «кардиоселективных» β -блокаторов, не проявляющих в стандартных дозах влияния на β_2 -рецепторы (*метопролол*, *талинолол*). При этом метопролол оказал хороший эффект у курильщиков, обычно резистентных к другим препаратам.

Выделяется в этой группе *атенолол* – используют по 50-100 мг 2 раза в день – сочетающий высокую эффективность и малое число побочных реакций. Имеется его комбинация с диуретиком длительного действия *хлорталидоном* (*тенорик*) – 100/25 мг.

Вместе с тем при повышении дозы кардиоселективности этих препаратов в значительной мере теряется.

Пропранолол, талинолол, ацебутолол, пиндолол обладают и умеренной мембраностабилизирующей активностью. Представляет интерес упомянутый *бисопролол*, сочетающий длительность эффекта, кардиоселективность и высокую биодоступность.

Блокада β -рецепторов у ряда больных вызывает симптомы преобладания α -адреномиметического действия: *спазм периферических сосудов с клиникой синдрома Рейно, ухудшение почечного кровотока* (частично связанного со снижением перфузионного давления в почках). Может усиливаться моторика ЖКТ с возникновением диспепсических расстройств.

Препараты противопоказаны при *астме, блокадах, вазоспастической стенокардии*, опасны на фоне феохромоцитомы, когда сердечно-сосудистая система особенно чувствительна к α -адренергическим влияниям. *Пиндолол*, однако, снижает периферическое сопротивление.

Надолол (коргард), в отличие от пропранолола, обладает стабильной фармакокинетикой, не вызывает депрессии и не снижает почечный кровоток. Однако, также отмечен бронхоспазм, атерогенный эффект и синдром отмены с риском гипертензивного криза. Риск побочных реакций из-за синдрома отмены – с конца 1-й и до 3-й недели. Используют в дозе 40-80 мг 1 раз в день.

Препарат *лабеталол* (α - β -блокатор) обладает выраженным вазодилатирующим эффектом и многими считается препаратом выбора при гипертензивных кризах (вначале внутривенно вводят 20 мг (0,1% раствор), затем с 10-минутным интервалом – 40 мг болюсом). Обладает антиагрегантным действием, позитивно влияет на церебральный кровоток.

Минимальным вазоспастическим действием обладают новые препараты *дилевалол*, *карведилол* (дилатренд, акридиллол – α - β -блокатор – проявил позитивный эффект при сердечной недостаточности), хотя их применение пока ограничено. В США карведилол признан единственным β -адреноблокатором, безопасным для лечения артериальной гипертензии у больных с явной и скрытой систолической дисфункцией левого желудочка.

Целипролол (селектол) проявляет свойства β_1 -блокатора и в то же время β_2 -стимулятора, в связи с чем не дает бронхоспазма, не влияет негативно на углеводный обмен. К тому же не вызывает депрессии, периферического вазоспазма и нарушений почечного кровотока, не атерогенен, обладает пролонгированным эффектом (100-200 мг 1 раз в день).

Клиническая эффективность и безопасность β -адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами изучена недостаточно. В частности, неясно, оказывают ли они кардиопротективное действие, присущее пропранололу, атенололу, метопрололу. В настоящее время единственным обоснованным показанием для назначения окспренолола и пиндолола является лечение артериальной гипертензии в период беременности.

В целом β -блокаторы как антигипертензивные средства несколько уступают ИАПФ, в первую очередь, по способности снижать гипертрофию левого желудочка.

Ингибиторы медленных кальциевых каналов

В отличие от β -блокаторов, механизм антигипертензивного действия этой группы препаратов представляется достаточно ясным: *они блокируют вход кальция в клетки миофибрилл* через потенциалзависимые кальциевые каналы с ослаблением образования актомиозина, т. е., обладают прямым вазодилатирующим эффектом и, кроме того, ослабляют сердечные сокращения. При этом препараты разного строения связываются с различными участками каналов и в разном их состоянии. В частности, производные дигидропиридина связываются лучше с каналами кровеносных сосудов (подтип Т, имеются еще L, N, P, R – типы), обычно находящихся в «закрытом» состоянии (верапамил – напротив, с «открытыми» каналами в сердечной мышце).

Кальциевые каналы частично блокирует и магний.

При АГ (в отличие от аритмий,) шире используют производные дигидропиридина, в первую очередь, короткодействующий *нифедипин* – препарат выбора при гипертензивных кризах у большого числа больных. *Ограничения* для применения нифедипина (коринфар) – наличие ИБС у лиц преклонного возраста – может повышаться смертность. В настоящее время не рекомендуется использовать дозы выше 60 мг в сутки.

Препарат повышает уровень паратгормона в менопаузе (возможность усиления остеопороза). Пролонгированные формы как будто бы лишены этих негативных свойств. Все они используются и при ИБС (с учетом ЧСС).

Более удобными представляются препараты пролонгированного действия с мягким начальным эффектом,

в первую очередь, **амлодипин** (норваск), а также **фелодипин** (плендил, мунобал), **лацидипин** (лацинил) **нитрендипин** и др. К тому же для них не отмечено негативного влияния у больных ИБС. Фелодипин выпускается в комбинациях с метопрололом и рамиприлом.

Все препараты этой группы вызывают выраженный натрийурез, сравнимый с таковым у гипотиазида, улучшают почечный кровоток и процессы фильтрации (в отличие от апрессина, резерпина), не дают ортостатической гипотензии.

Препарат **нимодипин** обладает дополнительным позитивным влиянием на церебральный кровоток.

Антикальциевые препараты малотоксичны (обычно – отеки лодыжек, изредка – поносы) и эффективно (хотя и не в такой степени, как ИАПФ) *способствуют уменьшению гипертрофии миокарда у больных АГ*. В частности, использование нифедипина в медленно высвобождающейся форме (120 мг 1 раз в день) в течение года вело к регрессии гипертрофии левого желудочка у тяжелых больных (ДАД выше 120 мм рт. ст.). Обладают мягким антиагрегантным и антиатерогенным эффектом. Считаются выгодными при изолированной систолической гипертонии.

Верапамил, дилтиазем (блокирующие как неактивированные, так и активированные (сердце) кальциевые каналы) при АГ применяются реже, но ценны у больных с тахикардией; к ним медленнее вырабатывается толерантность. С другой стороны, при блокадах противопоказаны.

Препарат **мибефрадил** по своим фармакологическим свойствам занимает промежуточное положение между кардиоселективными и вазоселективными АК L-типа: он вызывает вазодилатацию и уменьшает ЧСС, не оказывая при этом существенного влияния на сократительную способность миокарда и предсердно-желудочковую проводимость.

АК нередко лучше переносятся больными, чем диуретики и β -адреноблокаторы. Серьезные побочные реакции встречаются редко. Основные побочные реакции, возникающие при приеме АК, можно разделить на следующие группы:

- реакции, связанные с вазодилатацией (головная боль, головокружение, приливы крови к лицу, сердцебиение, периферические отеки, преходящая гипотония) и более характерные для короткодействующих производных дигидропиридина;
- отрицательные ино-, хроно- и дромотропные эффекты, присущие верапамилу и в меньшей степени дилтиазему и нифедипину, из-за которых применение АК противопоказано при выраженной систолической дисфункции левого желудочка, синдроме слабости синусового узла и атриовентрикулярной блокаде II-III степени;
- желудочно-кишечные расстройства (запор, понос, тошнота и др.), чаще всего встречающиеся при лечении верапамилем больных пожилого возраста;

– метаболические эффекты (например, ухудшение углеводного обмена при лечении нифедипином).

Лучшей переносимостью характеризуются такие АК, как амлодипин, дилтиазем и мибефрадил. Ретардные формы АК нередко переносятся лучше, чем обычные и предпочтительны при неэффективности или непереносимости диуретиков или β -блокаторов, а у больных диабетической нефропатией – при непереносимости ИАПФ.

Длительное применение АК для лечения артериальной гипертензии нежелательно при систолической дисфункции, блокаде II-III степени, в I триместре беременности и в период лактации.

В ряде клинических испытаний риск осложнений у больных АГ, леченных антикальциевыми препаратами, был выше, чем от препаратов других групп.

При этом длительнодействующие препараты считаются менее опасными.

Особенно следует избегать применения короткодействующих АК для лечения артериальной гипертензии у больных, перенесших инфаркт миокарда.

При гипертонических кризах короткодействующие формы нифедипина (например, коринфар, адалат) следует принимать только внутрь.

Диуретики

Основным антигипертензивным препаратом в этой группе является **гипотиазид**, а также его сочетания с калийсберегающими диуретиками (**триампур, модуретик**). Реже используется длительно действующий **хлорталидон** и не используются, как правило (в отличие от сердечной недостаточности) мощные петлевые диуретики типа фуросемида, которые сильнее стимулируют РАС, что снижает антигипертензивный эффект. Препараты наиболее полезны на фоне повышения ОЦК, задержки натрия и воды.

Механизм антигипертензивного эффекта диуретиков связан со снижением периферического сопротивления (за счет выведения ионов натрия из сосудистой стенки со снижением реакции последней на катехоламины) и в определенной степени – с уменьшением ОЦК за счет выведения жидкости. При длительном введении препаратов антигипертензивный эффект сохраняется, несмотря на практически полное прекращение диуретического действия.

Эффективность диуретиков при АГ достаточно высока, хотя по мощности они уступают препаратам других групп: средний уровень снижения АД – не более 10% от исходного. Они равномерно снижают САД и ДАД, к ним обычно не возникает толерантности (в плане снижения АД), нет синдрома «рикошета» при резкой отмене.

Тиазидовые диуретики действуют в дистальных канальцах, дистальнее рецепторов ЮГА (плотного пятна), но все же активность РАС на их фоне возрастает (усиливается выделение ренина на изменения уровня натрия в первичной моче) с вторичной задержкой натрия и воды. Поэтому препараты, тормозящие активность РАС (ИАПФ, козаар) эффективность диуретиков повышают.

Суточная доза гипотиазида (препарат вводят однократно утром) обычно не превышает 25 мг. Ранее применялись значительно более высокие дозы, но их длительное использование эффективность лечения не повышало и было чревато существенными побочными эффектами.

Даже в умеренных дозах гипотиазид может вызывать гипокалиемию. Эффект чаще возникает при комбинации диуретиков с антикальциевыми препаратами, усиливается при одновременном использовании ГКС, сердечных гликозидов, может проявляться миалгией, слабостью, снижением перистальтики. При использовании небольших доз проявляется редко и коррекции не требует (достаточно приема пищи, богатой калием). Прием комбинированных препаратов (триампур, муретик), содержащих, помимо гипотиазида, калийсберегающие добавки, является рациональным вариантом.

В отличие от петлевых диуретиков, к потере кальция гипотиазид не ведет (даже снижает риск остеопороза и нефролитиаза), но тоже может вызвать *гипергликемию* (контринсулярное действие), более опасную на фоне диабета.

Кроме того, диуретическое, а следовательно, и антигипертензивное действие тиазидных диуретиков значительно ослабевает у больных с почечной недостаточностью (уровень креатинина в сыворотке выше 2,0 мг/дл; скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин). По этой причине тиазидные и тиазидоподобные диуретики не рекомендуются использовать для лечения артериальной гипертензии у больных с нарушенной функцией почек.

Атерогенный эффект обычно ярко не проявляется, но у больных с гиперхолестеринемией может иметь значение (особенно при сочетанном использовании с β -адреноблокаторами). *Ото- и нефротоксичность* выражены меньше, чем у петлевых диуретиков (но возможны при сочетании с антибиотиками-аминогликозидами либо НПВС). К тому же НПВС ослабляют диуретический эффект, который частично реализуется через систему простагландинов. Нельзя сочетать триампур с индометацином – возможно возникновение острой почечной недостаточности.

Противопоказания к назначению тиазидовых диуретиков – подагра, сахарный диабет, непереносимость сульфаниламидов.

Препаратом, промежуточным по мощности (между тиазидами и петлевыми диуретиками) является *индапамид* – арифон (суточная доза – 5 мг – 2 таб.). При АГ используется пока нечасто, хотя проявляет прямой вазодилатирующий эффект (слабый АК), реже дает биохимические осложнения (в том числе гипокалиемию и гиперурикемию), повышает почечный кровоток. Он не показан при беременности, лактации, нарушениях мозгового кровообращения.

Рефрактерность к тиазидам может быть связана с возникновением гипонатриемии (они уменьшают экскрецию свободной воды) – компенсируется введением спиронолактона или гипертонического раствора хло-

рида натрия. Другая причина – гипопроteinемия со снижением онкотического давления – ликвидируется введением альбумина, высокобелковой диетой.

Информация о способности тиазидовых диуретиков повышать смертность у больных АГ оказалась неверной, что подтвердил ряд многоцентровых исследований. Они (как и АК) целесообразны при систолической гипертензии.

Петлевые диуретики длительного действия, в частности, торасемид (2,5 мг 1 раз в сутки), не вызывая значительного диуреза, приводит к столь же существенному снижению АД, как и гидрохлортиазид, хлорталидон и индапамид.

Петлевые диуретики сохраняют свою эффективность при низкой скорости клубочковой фильтрации, что позволяет использовать их для лечения артериальной гипертензии у больных с почечной недостаточностью.

Наконец, петлевые диуретики (в первую очередь, фуросемид) можно вводить внутривенно. Поэтому они широко используются при лечении гипертонических кризов.

α_1 -адреноблокаторы

Являются еще одной группой, которую можно применять на первой ступени лечения АГ. Блокируя α_1 -адренорецепторы кровеносных сосудов (преимущественно артериол), ослабляют сосудосуживающий эффект катехоламинов, расширяют сосуды и снижают АД. Дополнительный α_1 -блокирующий эффект свойствен как старым препаратам (нейролептикам), так и некоторым новым (карведилол). При АГ используют лишь селективные препараты.

Классическим представителем является *празозин* (пратсиол, адверзутен); в последние годы появились более длительно действующие *доксазозин* (тонокардин, кардура), *теразозин* (хайтрин) и др.

Препараты достаточно мощные, наиболее полезны при сопутствующих облитерирующих заболеваниях периферических сосудов, бронхиальной обструкции, аритмиях. Восстанавливают чувствительность рецепторов к инсулину, благоприятно действуют на липидный профиль (снижают холестерин ЛПНП).

Доксазозин и *теразозин* оказывают быстрый позитивный эффект при сопутствующей *аденоме простаты* за счет расслабления ее мышечных компонентов (и внутреннего сфинктера мочевого пузыря).

Вместе с тем все α_1 -блокаторы могут вызывать заложенность носа (за счет вазодилатации), тошноту, отеки, тенденцию к нарастанию массы тела. Наиболее опасным считается возникновение коллаптоидных реакций в начале лечения (гипотония первой дозы), в связи с чем вначале препараты вводят в низких дозах (празозин – не более 1 мг) в лежачем положении больного. Могут повысить смертность при сердечной недостаточности, не отмечено позитивного влияния на гипертрофию левого желудочка.

На второй ступени лечения АГ (при неэффективности или плохой переносимости монотерапии) можно

использовать комбинации препаратов вышеуказанных групп (как правило, не более двух). По данным многоцентрового исследования НОТ (Hypertensive optimal treatment), проведенного на 19 тысячах больных, оптимального АД с помощью монотерапии удастся добиться лишь у трети больных, у остальных приходится подключать второй препарат.

При этом тиазидовые диуретики в небольших дозах являются наиболее рациональной добавкой к препаратам других основных групп. Особенно рациональным представляется *сочетание диуретиков с ИАПФ* (торможение РАС усиливает их эффект, снижаются потери калия) или блокаторами рецепторов к АТ-2. Как уже указывалось, распространены фиксированные комбинации (*корентек, капозид, гизаар, инхибейс-плюс, энап-Н*). Имеются и фиксированные сочетания диуретиков с β -блокаторами: упомянутый *теноретик*, *вискальдикс* (пиндолол и клопамид), *метопресс* (метопролол и гипотиазид) и др.

При комбинировании диуретиков с антикальциевыми препаратами, правда, усиливается выделение ренина, чаще наблюдается дефицит калия, поэтому общая эффективность может не усилиться.

Целесообразна комбинация ИАПФ и антикальциевых препаратов (последние активируют РАС). В частности, появился препарат *тарка* (верапамил-ретард плюс трандалаприл).

В большинстве случаев *нецелесообразны* комбинации α -блокаторов и антикальциевых препаратов (но они разумны при сопутствующих обструктивных заболеваниях периферических сосудов), β -блокаторов и ИАПФ, поскольку и без того при назначении каждой из 2 последних групп снижается активность как РАС, так и САС, а блокада выделения ренина β -блокаторами уменьшает «субстрат» для действия ИАПФ. На практике, тем не менее, это сочетание иногда дает неплохой эффект.

При комбинировании учитывается сопутствующая патология. Так, при стенокардии применяют сочетание антикальциевых и β -блокаторов. В частности, начал использоваться препарат *логимакс* – комбинация фелодипина и метопролола, *нифтен* – нифедипин с атенололом.

При сердечной недостаточности – сочетание диуретиков и ИАПФ, при бронхиальной астме – диуретики и антикальциевые (избегая β -блокаторов и ИАПФ).

При злокачественной гипертонии иногда комбинируют все 4 основные группы (β -блокаторы, диуретики, антикальциевые и α -блокаторы). Позитивным результатом считается снижение АД на 25%, исчезновение симптомов энцефалопатии, улучшение функции почек и состояния глазного дна.

Препараты центрального действия

Применяются значительно реже, чем раньше, за счет появления новых, менее токсичных средств. *Клонидин* (катапресан, клофелин) в России, тем не менее, используется широко и не только за счет низкой цены,

несравнимой с ИАПФ или новыми антикальциевыми препаратами. Он высокоэффективен, в том числе при кризах, где нередко является препаратом выбора.

В последние годы уточнен механизм его гипотензивного эффекта, который связывают теперь со стимуляцией не столько α_2 -адренорецепторов зоны сосудодвигательного центра (с возбуждением этих рецепторов сейчас связывают побочные эффекты), сколько специфических *имидазолиновых* рецепторов ЦНС (ИР-2, «узнают» все имидазолы, в том числе дибазол, а также агматин – измененный аргинин, считающийся эндогенным лигандом).

Уменьшает гипертрофию миокарда, не влияет на липидный и углеводный обмен, снижает уровень фибриногена. Принимают обычно в дозе 0,075–0,15 мг под язык, откуда хорошо всасывается и быстро действует.

К недостаткам клонидина относят появление сухости во рту (иногда мучительной), седативный эффект, депрессию. Имеются данные о негативном влиянии на потенцию, когнитивные функции, церебральный кровоток. При использовании препарата в виде пластыря побочные эффекты выражены слабее. Аналогичным действием обладает *гуанфацин* (эстулик), вводят до 6 мг в сутки в 2 приема (таблетки по 1 мг). В России распространения пока не получил.

К новым аналогам клонидина, селективно действующим на имидазолиновые рецепторы, относят *моксонидин* (физиотенз, цинт), *рилменидин* (альбарел, гипериум), *лофксадин*. Используются в больших дозах, но реже вызывают побочные эффекты. Позитивно действуют на углеводный обмен, не ведут к задержке жидкости.

Препараты центрального действия традиционно применяют в дополнение к основным препаратам при их неэффективности на 3 ступени лечения АГ. По данным недавних исследований, эти препараты оказались ценными у больных с метаболическим синдромом (синдром Х, «летальный квартет»: ожирение, диабет, АГ, гиперхолестеринемия), что дает новый импульс к их использованию.

α -метилдофа (допегит) по механизму действия сходен с клонидином, но применяется значительно реже. Основное преимущество – *позитивное влияние на почечный кровоток и отсутствие неблагоприятного действия на плод*, что позволяет применять его у беременных. Вместе с тем гепатотоксичен, к нему быстро возникает привыкание, что требует повышения доз (до 1,5 г в сутки), может усиливать процессы фиброза в миокарде, дает синдром лекарственной СКВ.

Таким образом, имеющийся арсенал антигипертензивных препаратов создает мощный резерв для лечения одного из самых распространенных и чреватых осложнениями заболеваний. Надо настойчиво и умело применять эти препараты, помня, что *одна из главных предпосылок успеха – кооперация с больным, ведущая к высокой дисциплине в многолетнем приеме лекарств.*

**(Расслаивающая аневризма аорты;
расслаивающая гематома аорты)**

Расслаивающая аневризма аорты — болезнь с высокой летальностью, характеризующаяся надрывом внутренней оболочки аорты, через который кровь проникает в толщу аортальной стенки, отслаивая среднюю оболочку от адвентиции.

Продвигающийся столб крови образует в стенке аорты ложный ход, обычно распространяющийся в дистальном или, реже, в проксимальном направлении от места первичного надрыва внутренней оболочки. Может нарушаться кровоток в любой из отходящих от аорты артерий, и иногда развивается недостаточность аортального клапана. Смерть часто обусловлена разрывом аорты, причем кровь обычно изливается в полость перикарда или левую плевральную полость. Ложный ход может повторно соединяться с истинным просветом аорты в любой точке.

Расслоение аорты может произойти на любом уровне, но есть два наиболее часто поражаемых участка: проксимальный отдел восходящей аорты (в пределах 5 см от аортального клапана) и нисходящая грудная аорта непосредственно под местом отхождения левой подключичной артерии. Изредка расслоение ограничивается отдельными артериями, например коронарной или сонной. Частота — 0,3% всех вскрытий.

Классификация

Локализация расслоения и продолжительность его существования — два главных фактора, положенных в основу существующих классификаций. Чаще всего используют анатомическую классификацию *ДеБейки*, которая выделяет три типа расслоения аорты:

Расслоение *I типа* начинается в проксимальном отделе аорты и распространяется за пределы места отхождения плечеголовных сосудов.

Расслоение *II типа* начинается в той же области, но ограничивается восходящим отделом аорты.

Расслоение *III типа* начинается в грудном отделе нисходящей части аорты, непосредственно за местом отхождения левой подключичной артерии.

В предложенной позже анатомической классификации Дейлн все виды расслоения, вовлекающие восходящий отдел аорты, обозначаются как *тип А*, а расслоение, ограниченное грудным отделом нисходящей аорты, — как *тип В*. Многие врачи просто обозначают расслоения восходящей части аорты как «проксимальные», а нисходящей — как «дистальные».

В зависимости от давности расслоения различают острое (до 2 нед.) и хроническое (более 2 нед.) расслоение.

Этиология

В основе большинства случаев расслоения аорты лежат дегенеративные изменения гладкой мускулатуры и эластических волокон ее средней оболочки, которая иногда содержит множественные кисты (*кистозный медианекроз*). Самая частая причина перерождения средней оболочки — артериальная гипертензия, которая отмечается примерно в 70% случаев и особенно характерна для дистального расслоения. К другим этиологическим факторам относятся наследственные аномалии соединительной ткани, в особенности синдром Марфана и синдром Элерса-Данло, врожденные аномалии сердечно-сосудистой системы (например, коарктация аорты, открытый артериальный проток, двустворчатый аортальный клапан), атеросклероз, травма и гранулематозный артериит. Ятрогенное расслоение может быть результатом катетеризации сердца и хирургических вмешательств на сердечно-сосудистой системе.

Клиническая картина

Главный симптом — боль, которую испытывают почти все находящиеся в сознании больные. В типичных случаях она возникает внезапно и носит мучительный характер. Больные часто описывают ее как «рвущую» или «режущую». Чаще всего боль локализуется в прекардиальной области, но нередко бывает и в межлопаточном пространстве, особенно если расслоение захва-

тывает грудной отдел нисходящей аорты. Важная диагностическая черта боли – ее возможная миграция от места первичного надрыва по ходу расслоения.

В некоторых случаях расслоение протекает с симптомами, характерными для острой закупорки артерий, в частности с ишемическим инсультом, инфарктом миокарда или кишечника, парапарезами и параплегиями из-за нарушенного кровоснабжения спинного мозга или с проявлениями ишемии конечностей. По клинической картине эти состояния могут имитировать артериальную эмболию.

Физикальное исследование нередко выявляет важные признаки расслоения аорты. Ослабление или исчезновение пульса на крупной артерии наблюдается примерно у 70% больных, причем выраженность этого признака иногда то усиливается, то ослабевает. Шум аортальной недостаточности выслушивается почти у 70% больных с проксимальным расслоением. Иногда наблюдаются периферические симптомы аортальной недостаточности, что зависит от степени регургитации. В редких случаях при острой массивной аортальной регургитации развивается сердечная недостаточность. В левой плевральной полости часто накапливается выпот; это либо серозная жидкость, выделяемая вследствие воспаления прилежащих к аорте тканей, либо кровь, которая просачивается из аорты в левое плевральное пространство. К неврологическим осложнениям относятся нарушения мозгового кровообращения, парапарезы и параплегии, связанные с ишемией спинного мозга, и ишемическая периферическая невропатия, обусловленная острой окклюзией артерий конечностей. Прорыв расслаивающей аневризмы в полость перикарда ведет к тампонаде сердца.

Диагноз

Часто наблюдается небольшой лейкоцитоз, а также анемия, которая может быть значительной при кровотечении из аорты. Активности АСТ и КФК обычно не повышены. Активность ЛДГ иногда возрастает вследствие гемолиза крови в ложном ходе аорты. ЭКГ позволяет исключить ИМ, если он заподозрен на основании данных анамнеза (кроме тех редких случаев, когда ИМ вызван расслоением аорты). Как данные ЭКГ, так и активность сывороточных ферментов играют важную роль в дифференциальном диагнозе между острым ИМ и расслоением аорты; это разграничение имеет принципиальное значение, если врач намерен назначить больному антикоагулянтную терапию по поводу предполагаемого инфаркта миокарда.

Рентгенограммы грудной клетки, особенно в переднезадней и косых проекциях, нередко дают ценную диагностическую информацию, позволяя выявить расслоение аорты. Аорта расширена у 90% больных. Локальное выпухание на ее контуре обычно соответствует месту начала расслоения. Хотя аорта и расширена, при-

знаки ее аневризмы обычно отсутствуют. Левая плевральная полость часто содержит жидкость.

Двумерное трансторакальное УЗИ – довольно надежный метод диагностики расслоения восходящей аорты, но он не позволяет визуализировать расслоение ее нисходящего грудного отдела. Чрезвычайно чувствительно и специфично в диагностике расслоения как восходящего, так и нисходящего отделов грудной аорты. **Чреспищеводное УЗИ. Компьютерная томография** с использованием контрастных веществ – прекрасный скрининг-метод, выявляющий расслоение аорты, причем исследование может быть проведено быстро. Вероятно, лучший неинвазивный метод визуализации аорты – это МРТ, однако он часто неприменим в неотложных ситуациях, так как получение томограмм требует времени, а больных, состояние которых в любой момент может стать критическим, и которые находятся на тщательном мониторинге, непросто доставить в кабинет и поместить в магнитную камеру. Предпочтительные методы быстрого скрининга для выявления расслоения аорты в кабинете неотложных состояний – это УЗИ (особенно чреспищеводное) и КТ. Однако для визуализации хронических расслаивающих аневризм из трех перечисленных неинвазивных методов исследования лучшим является МРТ.

Контрастная аортография, осуществляемая с помощью катетера, введенного в аорту из периферической артерии, – наиболее точный способ диагностики расслоения аорты; это исследование является обязательным, если предполагается хирургическое лечение. Метод обычно позволяет установить источник и распространенность расслоения, тяжесть аортальной недостаточности и степень вовлечения крупных артериальных стволов, отходящих от аорты.

Лечение

Наблюдение за больными следует осуществлять в отделениях интенсивной терапии, проводя тщательный мониторинг жизненно важных функций. Для непрерывной регистрации АД в артерию вводят катетер; количество выделяемой мочи измеряют еже часно, собирая мочу с помощью постоянного уретрального катетера.

Лекарственную терапию, направленную на снижение АД и уменьшение скорости сокращения желудочков (dP/dt), необходимо начать как можно раньше, так как летальность наиболее высока в первые часы заболевания. В качестве средства неотложного лечения обычно применяют сочетание нитропрусида натрия с β -адреноблокатором. **Нитропруssid натрия** назначают в виде постоянного внутривенного капельного вливания, вначале со скоростью 25-50 мкг/мин, затем постепенно увеличивают ее до уровня, обеспечивающего необходимое снижение АД. Часто требуются дозировки, достигающие 200-300 мкг/мин. Цель лечения – снизить АД до минимального уровня, совместимого с адекватной перфузией головного моз-

га, сердца и почек. Поскольку нитропруссид натрия, если он используется один, повышает ЧСС и может увеличить dP/dt , необходима одновременная **блокада β -адренорецепторов**. Ее осуществляют, вводя в/в пропранолол: начинают с пробной дозы 0,5 мг и в дальнейшем увеличивают ее на 1-2 мг каждые 3-5 мин, пока ЧСС не снизится до 60-70/мин или общая доза не достигнет 0,15 мг/кг. Для поддержания блокады β -рецепторов на достаточном уровне вводят в/в дополнительные дозы пропранолола по той же схеме каждые 2-4 ч. Пропранолол нередко вызывает бронхоспазм у больных с ХОЗЛ или бронхиальной астмой. В подобных случаях обычно назначают в/в более кардиоселективные β -блокаторы (например, метопролол) примерно в таких же дозах. В качестве неотложного средства можно использовать также β -блокатор короткого действия эсмолол в виде постоянной внутривенной инфузии со скоростью 50-200 мкг/кг/мин. Если применение β -блокаторов противопоказано из-за бронхоспазма, ХОЗЛ или сердечной недостаточности, разумной альтернативой будет монотерапия триметафана камсилатом, который вводят в/в со скоростью 1-5 мг/мин. Хотя этот препарат в начальный период введения весьма эффективен, к нему быстро развивается тахифилаксия; кроме того, его использование ограничивают постоянно наблюдаемые побочные эффекты, связанные с симпатopleгией (например, задержка мочи, динамическая кишечная непроходимость и нечеткость зрения).

К другим средствам неотложной терапии относятся антагонисты кальция, например верапамил в дозе 0,05-0,1 мкг/кг в/в и нифедипин по 10-20 мг под язык каждые 2-4 ч. Лабеталол, обладающий свойствами α - и β -адреноблокатора, назначают в/в сначала в дозе 5-20 мг; далее можно дополнительно вводить по 20-40 мг каждые 10-20 мин, ориентируясь на уровень АД. Общая начальная доза лабеталола не должна превышать 300 мг. В дальнейшем его при надобности вводят в тех же дозах каждые 4-8 ч. Лабеталол можно также вводить в виде постоянной внутривенной инфузии со скоростью 1-2 мг/мин.

После начала неотложного медикаментозного лечения необходимо как можно быстрее установить точный диагноз, от которого зависит решение: ограничиться ли продолжением такой терапии или направить больного на операцию. Цели хирургического лечения – иссечь расслоившуюся аорту на возможно большем протяжении, закрыть вход в ложный канал и восстановить аорту с помощью синтетического протеза. Если обнаруже-

на выраженная аортальная недостаточность, следует уменьшить регургитацию, восстановив положение створок аортального клапана или заменив клапан протезом.

Хирургическое лечение показано практически во всех случаях острого расслоения проксимальных отделов аорты, если нет серьезных осложнений, делающих операционный риск непомерно высоким. При дистальном расслоении обычно рекомендуется продолжать медикаментозное лечение; исключение составляют случаи возможного разрыва аорты (важный диагностический признак – аспирация крови из левой плевральной полости), наличие синдрома Марфана или поступление больного в стабильном состоянии с хроническим расслоением аорты.

Операционная летальность в крупных специализированных медицинских центрах составляет примерно 15% при проксимальном расслоении аорты, несколько больше – при дистальном. Всем больным, в том числе и оперированным, следует назначать длительную медикаментозную терапию, которая обычно включает комбинацию β -блокаторов или антагонистов кальция с другими антигипертензивными средствами, особенно с ингибиторами АПФ. Фактически приемлема любая комбинация антигипертензивных средств, за исключением тех, в основе действия которых лежит вазодилатация (таких, как гидралазин и миноксидил), или β -блокаторов, обладающих внутренней симпатомиметической активностью (как, например, пиндолол, ацебуголол), применения этих препаратов следует избегать.

Тактика длительного лечения больных с расслоением аорты должна предусматривать динамическое наблюдение за возможным развитием **поздних осложнений**, из которых наиболее важны три: рецидив расслоения аорты, формирование локальной аневризмы в области ослабления стенки аорты и прогрессирующая аортальная недостаточность. При любом из этих осложнений может возникнуть необходимость в поздней восстановительной операции. Пятилетняя **выживаемость** леченных больных после перенесенного острого расслоения аорты составляет примерно 60%, а 10-летняя – примерно 40%. Это резко контрастирует с 75% летальных исходов в течение двух недель у нелеченных больных с острым расслоением аорты. Около 30% случаев поздней смерти связаны с осложнениями, а оставшиеся 70% – с другими заболеваниями.

Определение

Термин «ишемическая болезнь сердца» был принят ВОЗ в 1965 г.

ИБС — это патологическое состояние, характеризующееся абсолютным или относительным нарушением кровоснабжения миокарда вследствие поражения коронарных артерий.

Эпидемиология

В статистическом бюллетене мирового здоровья в 1990 г. были опубликованы данные, согласно которым смертность только от одной коронарной болезни сердца (ИБС) превышает смертность от всех видов неопластических заболеваний (соответственно 21,7 и 20,8). По данным Н. А. Мазура, в нашей стране заболеваемость ИБС в возрастной группе 60-64 года составляет 1712 на 100 000 человек.

Показатели заболеваемости и смертности от этой патологии высоки почти во всех промышленно развитых странах мира. Так, в США страдают ИБС более 5 млн. человек.

ИБС является главной причиной смерти мужчин в возрасте до 35 лет и как мужчин, так и женщин в возрасте свыше 45 лет.

В Англии и Уэльсе более 30% смертей мужчин и 22% смертей женщин обусловлены ИБС.

По данным Европейского кардиологического общества, смертность от ИБС лиц в возрасте от 35 до 64 лет в нашей стране оказалась самой высокой в Европе, составляя у мужчин более 350 и для населения в целом 100 на 100 000 человек в год. Эти цифры производят удручающее впечатление и демонстрируют несовершенство российской медицины.

Этиология

Наиболее частой причиной нарушения коронарного кровотока является атеросклероз (95-97%). Именно атеросклеротические процессы в венечных сосудах сердца обуславливают острую и хроническую ишемию миокарда.

В тех случаях, когда не наблюдается видимых нарушений коронарных артерий сердца, полагают, что причиной ишемии миокарда может быть нарушение нервной регуляции артерий, приводящее к их спазму.

Патогенез

Одной из общепринятых теорий патогенеза атеросклероза является гипотеза «реакции на повреждение» (выдвинута в 1976 г. Росс и Харлер как модифицированная гипотеза Вирхова). Согласно этой гипотезе, эндотелиальные клетки, выстилающие внутреннюю оболочку, подвержены длительным, повторным воздействиям. Это приводит к нарушению целостности эндотелиальных клеток, что и является начальным этапом атерогенеза.

Примером повреждения эндотелия может служить химическая травма эндотелиальных клеток при гиперхолестеринемии или механическая травма при артериальной гипертензии.

В участках поврежденного эндотелия в дальнейшем накапливаются тромбоциты, происходит их агрегация, образуются микротромбы, высвобождаются компоненты тромбоцитарных гранул (в том числе тромбоцитарный фактор роста). За этим следует пролиферация гладкомышечных клеток меди и их миграция в интиму.

Эти пролиферирующие гладкомышечные клетки выступают в последующем как каркас для формирования соединительнотканного материала и накопления липидов.

Вслед за тромбоцитами к месту повреждения эндотелия устремляются моноциты. Происходит адгезия моноцитов и их миграция внутрь артериальной стенки, после чего они становятся местными макрофагами, а затем — пенстыми клетками.

Повторная, хроническая травма ведет к медленному прогрессированию повреждения, которое заключается в постепенном увеличении количества гладкомышечных клеток, макрофагов, соединительной ткани и липидов. По мере прогрессирования повреждения и утолщения внутренней оболочки коронарных артерий, ток крови в этом месте будет все в большей степени нарушаться. Это, в свою очередь, будет сопровождаться прогрессированием дальнейшего повреждения сосуда.

Таким образом, замыкается патологический круг, оканчивающийся развитием осложненного поражения коронарного сосудистого русла.

В последние годы в ходе популяционно-эпидемиологических исследований были выделены факторы риска ИБС — факторы, способные привести к возникновению коронарного атеросклероза и влиять на его развитие.

Рекомендации Европейского кардиологического общества и Европейского общества по атеросклерозу, основанные на концепции комплексного воздействия факторов риска на организм, содержат три постулата:

1. ИБС – полиэтиологическое заболевание.
2. Сочетание нескольких факторов риска значительно увеличивает вероятность возникновения ИБС.
3. Врачи имеют дело не с отдельно взятыми факторами риска, а с человеком в целом.

Факторы риска

I группа – образ жизни:

- диета с высоким содержанием холестерина,
- табакокурение;
- чрезмерное употребление алкоголя;
- низкая физическая активность.

II группа – физиологические характеристики:

- повышенный уровень общего холестерина в плазме крови (холестерин ЛПНП);
- повышенное артериальное давление;
- низкий уровень холестерина ЛПВП;
- повышенный уровень триглицеридов в плазме крови;
- гипергликемия /диабет;
- ожирение;
- факторы, способствующие тромбообразованию.

III группа – личностные характеристики:

- возраст;
- пол;
- отягощенный семейный анамнез в отношении атеросклероза, ИБС.

Итак, атеросклеротические изменения эпикардиальных венечных артерий являются наиболее частой причиной ишемии миокарда. Возникновению и прогрессированию коронарного атеросклероза способствуют факторы риска.

Сужение коронарных артерий обуславливает уменьшение перфузии миокарда в состоянии покоя или неадекватное повышение перфузии миокарда во время физической нагрузки. Неадекватное снабжение сердечной мышцы кислородом, вызванное коронарным атеросклерозом, ведет к нарушению механической, биохимической и электрической функций миокарда.

Внезапное развитие ишемии обычно отражается на функции миокарда левого желудочка, что приводит к нарушению процессов расслабления и сокращения. Из-за того, что субэндокардиальные отделы миокарда хуже снабжаются кровью, ишемия этих участков развивается в первую очередь. Ишемия, захватывающая большие участки левого желудочка, приводит к развитию преходящей сердечной недостаточности. Если ишемия захватывает область сосочковых мышц, то развивается острая митральная недостаточность. В том случае, когда ишемия носит преходящий характер, она проявляется возникновением приступа стенокардии.

При продолжительной ишемии возможен некроз миокарда, что может сопровождаться или не сопровождаться клинической картиной острого инфаркта миокарда.

Коронарный атеросклероз – это местный процесс, который может служить причиной ишемии различной степени. Возникающие вследствие ишемии локальные, очаговые нарушения сократимости левого желудочка могут значительно снизить насосную функцию сердца.

В основе механических нарушений левого желудочка лежит широкий спектр метаболических изменений клеток миокарда.

При наличии кислорода нормальный миокард метаболизирует жирные кислоты и глюкозу в углекислый газ и воду с образованием АТФ. В условиях коронарного атеросклероза и дефицита кислорода жирные кислоты не окисляются, а глюкоза превращается в лактат. Внутриклеточная рН снижается. Уменьшаются запасы АТФ. Нарушение функции клеточных мембран ведет к недостатку ионов K^+ и избытку ионов Na^+ и Ca^{2+} . Нарушаются электрические свойства миокарда. Наиболее характерными ранними ЭКГ-изменениями являются нарушения реполяризации, представляющие собой инверсию зубца Т, позже – смещение сегмента ST. Преходящая депрессия сегмента ST часто отражает субэндокардиальную ишемию, в то время как преходящий подъем сегмента ST является следствием более тяжелой трансмуральной ишемии. Кроме того, ишемия миокарда вызывает его электрическую нестабильность, и как следствие этого – желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков.

В большинстве случаев внезапная смерть больных ИБС объясняется именно возникновением тяжелых нарушений ритма вследствие ишемии миокарда.

Классификация

1. Внезапная смерть (первичная остановка сердца).
2. Стенокардия:
 - 2.1. Стенокардия напряжения:
 - 2.1.1. Впервые возникшая стенокардия напряжения.
 - 2.1.2. Стабильная стенокардия напряжения (с указанием функционального класса).
 - 2.1.3. Прогрессирующая стенокардия напряжения.
 - 2.2. Спонтанная (особая) стенокардия.
3. Инфаркт миокарда:
 - 3.1. Крупноочаговый.
 - 3.2. Мелкоочаговый.
4. Постинфарктный кардиосклероз.
5. Нарушение сердечного ритма (с указанием формы).
6. Сердечная недостаточность (с указанием формы и стадии).

Стенокардия

Клиническая картина стенокардии напряжения

Стенокардия – это кратковременный клинический синдром, свидетельствующий о преходящей ишемии миокарда.

Около 80% больных со стенокардией – мужчины, большая часть которых моложе 50 лет. Типичный больной со стенокардией – мужчина 50-60 лет, обращающийся к врачу за помощью вследствие беспокойства или пугающего его дискомфорта в грудной клетке.

Стенокардия – сжатие сердца, грудная жаба – клинический синдром ИБС, проявляющийся болью за грудиной с иррадиацией в левую руку и чувством тревоги. Доминирующим признаком ИБС является боль в грудной клетке, имеющая характерные черты. Боль приступообразная, локализуется в верхней или средней части грудины, или в прекардиальной области. По характеру боль бывает давящей, сжимающей или по типу «забитого кола». Возникает стереотипно, постепенно нарастает и быстро прекращается после приема нитроглицерина или устранения причины, ее вызывающей (прекращение физической нагрузки). Продолжительность – 1-15 мин. Боль часто иррадирует в левую руку, левую лопатку и левое плечо, реже – в эпигастрий. Стенокардитической боли свойственна эмоциональная окраска – тревога и страх надвигающейся смерти. Причины возникновения боли: физическое напряжение, нервно-эмоциональное возбуждение, курение.

Надежным признаком ангинозной боли является симптом «сжатого кулака», когда больной для описания боли кладет на грудину свой кулак или ладонь.

Классификация стенокардии

Канадское общество кардиологов предложило следующую классификацию стенокардии:

I класс. «Обычная физическая активность не вызывает приступа стенокардии». Больной хорошо переносит обычные физические нагрузки: прогулку, подъем по лестнице. Стенокардия провоцируется выраженным напряжением при быстрой или продолжительной нагрузке.

II класс. «Небольшое ограничение обычной нагрузки». Приступ стенокардии возникает при ходьбе или быстром подъеме по лестнице, во время еды, на холоде, ветре, при психоэмоциональных перегрузках, или через несколько часов после пробуждения. Прогулка более 100-200 м в нормальном темпе и подъем по лестнице более 1 этажа не вызывают приступа стенокардии.

III класс. «Выраженное ограничение обычной физической активности». Приступы возникают при ходьбе на расстояние 100-200 м и подъеме на один этаж по лестнице.

IV класс. «Неспособность выполнять какую-либо физическую нагрузку без дискомфорта». Стенокардия возникает при небольших физических нагрузках и в покое.

Для сравнения ниже приводим отечественную классификацию стабильной стенокардии:

I класс. Больной хорошо переносит обычные физические нагрузки. Приступы стенокардии возникают при нагрузках большой интенсивности.

II класс. Небольшое ограничение обычной физической активности. Приступы стенокардии возникают при ходьбе по ровному месту на расстояние более 500 м, при подъеме более чем на один этаж.

III класс. Выраженное ограничение обычной физической активности. Приступы возникают при ходьбе на расстояние 100-500 м, при подъеме на один этаж.

IV класс. Стенокардия возникает при небольших физических нагрузках, ходьбе менее 100 м и в покое.

Anamnesis morbi. Начало ИБС может характеризоваться появлением классической стенокардии на фоне известных факторов риска ИБС. Заболевание обычно развивается постепенно с легких болевых приступов при значительной физической нагрузке.

Дальнейшее развитие болезни характеризуется постепенно прогрессирующим течением с периодами обострения и ремиссий, продолжительность которых колеблется в широких пределах, но светлые промежутки со временем начинают укорачиваться. Толерантность к физическим нагрузкам постепенно снижается. Постепенно развиваются кардиосклероз и симптомы сердечной недостаточности, появляются нарушения сердечного ритма.

Anamnesis vitae. Выявление факторов риска.

Status praesens. Объективный осмотр больного на ранних стадиях болезни не всегда подкрепляет диагноз (по образному выражению Д. Д. Плетнева, при стенокардии две реальности – боль и смерть). У части больных пожилого возраста нарушения липидного обмена подтверждаются кожными ксантомами (желтые пятна, возвышающиеся над поверхностью кожи и представляющие собой скопление клеток, содержащих холестерин). Локализация: нижние веки, внутренний угол глазной щели. На наружной поверхности локтевых суставов и пяточных сухожилий наблюдаются ксантелазмы – отложение холестерина в виде конгломератов желтого цвета.

У отдельных больных обнаруживают помутнение роговичной оболочки по всей окружности – arcus senilis («старческая дуга») – частый спутник нарушенного холестерина обмена.

Признаком коронарного атеросклероза считают появление косонисходящей борозды на наружной поверхности мочки уха.

Пальпация и аускультация периферических сосудов и аорты позволяет выявить ряд симптомов, указывающих на их атеросклеротическое поражение:

- извитость и уплотненность височных и плечевых артерий;
- различное наполнение и напряжение лучевых, бедренных, подколенных артерий и артерий стоп;
- грубый систолический шум над брюшной аортой или крупными артериями шеи, верхних и нижних конечностей.

При осмотре пальцев рук и ног можно выявить косвенные симптомы заболевания: мелкие полукруглые парные образования (тофусы), иногда болезненные при пальпации.

В ряде случаев выявляют усиление верхушечного толчка, расширение границ сердца влево. При аускультации выявляют 3 или 4-й сердечный тон, систолический шум на верхушке сердца и акцент 2-го тона над аортой, шумы над проекциями артерий.

Лабораторное обследование:

1. Исследование липидов сыворотки крови – дислипотеидемия.

2. Исследование сахара в крови и в моче – сахарный диабет как фактор риска атеросклероза.
3. Нарушение гемостаза, повышение активности тромбоцитов, нейтрофилов.

Инструментальное обследование

Если на основании жалоб и анамнеза у больного предполагают ИБС, диагноз необходимо подтвердить инвазивными или неинвазивными методами.

1. ЭКГ покоя. На ЭКГ покоя могут быть выявлены следующие изменения:

- патологические зубцы Q, характерные для перенесенного инфаркта миокарда;
- депрессия или подъем сегмента ST;
- инверсия зубцов T.

Необходимо подчеркнуть, что очень часто ЭКГ покоя не изменена даже у больных с выраженным поражением коронарных артерий. Однако регистрация изменений сегмента ST или зубцов T во время приступа боли в грудной клетке служит достаточным подтверждением диагноза ИБС и делает излишними другие неинвазивные исследования.

2. Регистрация ЭКГ при физической нагрузке (нагрузочные пробы) способствует распознаванию ИБС и оценке риска осложнений у больных стенокардией. Чувствительность нагрузочных тестов – около 70% и специфичность – около 90%. Резко положительный результат нагрузочной пробы, свидетельствующий о тяжелом поражении коронарных артерий, характеризуется одним из следующих признаков:

- появление депрессии сегмента ST вскоре после начала пробы;
- появление депрессии сегмента ST более 2 мм в нескольких отведениях;
- подъем сегмента ST;
- снижение систолического АД во время нагрузки;
- неспособность продолжать нагрузку более 2 мин;
- развитие сердечной недостаточности;
- длительное сохранение ишемических изменений сегмента ST после прекращения нагрузки.

Варианты нагрузочных проб:

- 2.1. Step-тест (проба Мастера) – используют две ступеньки высотой 22,5 см каждая.
- 2.2. Велоэргометрия – метод ступенчатой физической нагрузки с использованием велотренажера и непрерывной регистрацией ЭКГ во время физической нагрузки с использованием протокола Брюса.
- 2.3. Тредмил – бегущая дорожка с меняющимся углом подъема.
- 2.4. ЧПЭС – чреспищеводная электрокардиостимуляция сердца.
3. Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. Чувствительность и специфичность этого теста в диагностике ИБС ниже нагрузочных проб. Позволяет выявить признаки ишемии миокарда, которые провоцируются не

столько физической нагрузкой, сколько психоэмоциональными перегрузками, курением. Редко дает дополнительную клиническую информацию свыше той, что выявляется при нагрузочном тесте. Холтеровское ЭКГ-мониторирование наиболее информативно для диагностики нарушений ритма сердца.

4. Сцинтиграфия миокарда с радиоактивным таллием и изотопная вентрикулография проводятся совместно с нагрузочным тестом на велоэргометре или тредмиле. Метод более чувствительный и специфичный, чем нагрузочный тест с ЭКГ.
5. Допплер-эхокардиография. В диагностике ИБС ЭхоКГ покоя информативна для выявления зон нарушения локальной сократимости миокарда левого желудочка, хронической аневризмы левого желудочка и кардиодилатационного синдрома в рамках ИБС. Допплер-ЭхоКГ-исследование трансмитрального кровотока позволяет выявить ранние признаки сердечной недостаточности: нарушение диастолического наполнения левого желудочка у больных ИБС. Однако необходимо помнить, что у большого числа больных с ИБС ЭхоКГ – картина бывает в пределах возрастной нормы.
6. Стресс-эхокардиография – высокоинформативный метод выявления локальных нарушений сократительной способности миокарда левого желудочка вследствие коронарной болезни сердца с использованием ЭхоКГ. Варианты стресс-ЭхоКГ:
 - 6.1. Динамическая физическая нагрузка (ВЭМП).
 - 6.2. Чрезпищеводная электростимуляция сердца.
 - 6.3. Фармакологические пробы:
 - 6.3.1. Проба с дипиридамолом.
 - 6.3.2. Проба с добутамином.

Главный недостаток стресс-ЭхоКГ – в ее относительной «субъективности», т. е. значительной зависимости результатов от квалификации функционалистов.

7. Коронарная ангиография (КАГ) – эталонный метод диагностики ИБС. Исследование относительно безопасно (частота тяжелых и смертельных осложнений составляет 0,1-0,2%). КАГ проводят для подтверждения ИБС, если результаты неинвазивных методов неубедительны. Исследование показано в первую очередь больным с высоким риском ИБС. Кроме того, с помощью КАГ можно определить прогноз заболевания. Гемодинамически значимым поражением считают сужение просвета коронарной артерии более чем на 70%.

Дифференциальная диагностика

Стенокардию следует дифференцировать от других патологических состояний, проявлением которых является боль или дискомфорт в грудной клетке:

- I группа* – некоронарогенные поражения миокарда:
- миокардиты,
 - перикардиты,
 - пороки сердца,
 - кардиомиопатии,

– миокардиодистрофии.

II группа – патология крупных сосудов: ТЭЛА; расширяющаяся аневризма аорты.

III группа – патология бронхолегочного аппарата и плевры.

IV группа – патология позвоночника, передней грудной стенки и мышц плечевого пояса.

V группа – патология органов средостения.

VI группа – заболевания органов брюшной полости и патология диафрагмы.

Лечение стенокардии

Цель лечения:

– улучшение прогноза (путем предупреждения инфаркта миокарда и снижения смертности);

– уменьшение (устранение) симптомов заболевания.

Лечение СС ведется по нескольким направлениям:

– воздействие на факторы риска (образ жизни, лечение фоновых заболеваний и др.);

– медикаментозное лечение собственно стабильной стенокардии;

– инвазивные и хирургические методы.

I. Меры общего воздействия (воздействие на факторы риска)

В рекомендациях по ведению больных стабильной стенокардией Американского колледжа кардиологов/Американской ассоциации сердца к мероприятиям, полезность и эффективность которых доказана и не вызывает сомнений у экспертов (класс I), отнесены: лечение артериальной гипертензии; прекращение курения; лечение сахарного диабета; физические тренировки; гиполипидемическая терапия; снижение избыточной массы тела при наличии артериальной гипертензии, дислипидемии или сахарного диабета.

К классу II (полезность/эффективность вмешательства убедительно не доказана или мнения экспертов неоднозначны) отнесены: гормональная заместительная терапия в постменопаузе при отсутствии противопоказаний; снижение избыточной массы тела при отсутствии артериальной гипертензии, дислипидемии или сахарного диабета; терапия фолиевой кислотой при гипергомоцистеинемии; выявление и лечение депрессии; уменьшение стресса.

Наконец, в качестве бесполезных (класс III) упоминаются витамины С и Е; препараты чеснока (нашедшие довольно широкое распространение в нашей стране) и акупунктура.

Отказ от курения улучшает клиническое течение и прогноз заболевания. У курящих риск инфаркта миокарда в 2 раза выше, а риск внезапной смерти в 2-4 раза выше, чем у некурящих. Интересно, что риск ИБС и инсульта, вызванный курением, полностью устраняется через 2 или 3 года после того, как пациент бросил курить. Вывод Американской кардиологической

ассоциации совершенно ясен: если вы курите, бросайте немедленно. Если вы не курите, то и не начинайте.

Гипертензия, диабет и другие заболевания. Сопутствующая патология должна учитываться и адекватно лечиться. Особое внимание необходимо уделять контролю АД и содержанию сахара в крови, поскольку нелеченные ГБ и сахарный диабет существенно ускоряют прогрессирование коронарного атеросклероза.

Лечение артериальной гипертензии. Антигипертензивная терапия снижает риск осложнений у больных ИБС, особенно в пожилом возрасте. При этом следует добиваться снижения АД до уровня ниже 140/90 мм рт. ст., а при наличии сахарного диабета, почечной или сердечной недостаточности – менее 130/85 мм рт. ст. При выборе антигипертензивных препаратов предпочтение у больных СС должно отдаваться лекарствам с благоприятным действием и на собственно ИБС: β-адреноблокаторам (в особенности при наличии тахикардии, аритмии сердца, инфаркта миокарда в анамнезе), антагонистам кальция (преимущественно при недостаточной эффективности или плохой переносимости β-адреноблокаторов), ингибиторам АПФ (для предупреждения ремоделирования левого желудочка и предупреждения сердечной недостаточности).

Лечение сахарного диабета. Сахарный диабет II типа увеличивает риск коронарной смерти в 2 раза у мужчин и в 4 раза у женщин. В еще большей степени (в 3-10 раз) этот риск возрастает при сахарном диабете I типа. Необходимость адекватной гипогликемической терапии (в частности, у больных стабильной стенокардией) является общепризнанной, хотя убедительных доказательств ее влияния на течение ИБС к настоящему времени не имеется.

Физическая активность. У людей, ведущих сидячий образ жизни, риск ИБС в 1,5-2,5 раза выше. Физические упражнения оказывают одновременно и профилактическое и лечебное действие. Эксперты рекомендуют заниматься физическими упражнениями в течение 30 мин. или больше, не менее 4 раз в неделю, а лучше каждый день.

Ожирение. Снижение веса является важной составной частью лечения ИБС. В США около 300 000 смертей в год связаны с избыточной массой тела.

Диета. Следует придерживаться диеты с употреблением овощей, фруктов, рыбы и мяса. Диета должна быть гипокалорийной и содержать достаточное количество растительных продуктов, богатых клетчаткой.

Алкоголь. Кривая зависимости риска ИБС от алкоголя имеет U-образную форму: умеренно пьющие имеют меньший риск, чем непьющие, а у сильно пьющих риск снова повышается. Под умеренным потреблением алкоголя понимают потребление не более 1 жидкой унции (28,41 мл) чистого этилового спирта в сутки. Однако хроническое употребление алкоголя представляет серьезную угрозу здоровью, значительно повышая риск тяжелого поражения печени, некоторых онкозаболеваний, травм, нарушений питания, поражения головного мозга, панкреатита, импотенции, а также бо-

лезней, передающихся половым путем (вследствие потери способности здраво рассуждать).

Фолиевая кислота против гомоцистеина. Гомоцистеин является аминокислотой, повышенное содержание которой может приводить к поражению мышц, а также стимулировать гиперкоагуляцию. Результаты Фрамингеского исследования свидетельствуют о том, что повышенный уровень гомоцистеина связан с увеличением риска инфаркта миокарда и инсульта. Интересно, что риск возрастает в результате повышения гомоцистеина всего на 20-30%. Для снижения уровня гомоцистеина пациенты должны получать достаточное количество фолиевой кислоты с пищей – это овсяные хлопья, пророщенная пшеница, шпинат, брокколи, ботва репы, брюссельская капуста, салат, апельсины, мускусные дыни, клубника и овощи.

Психосоциальные факторы. «Зависть и гнев укорачивают жизнь» (Экклезиаст). Наиболее убедительные научные данные говорят о том, что враждебность и гнев, по-видимому, связаны с риском ИБС, но пока нельзя сделать никаких окончательных выводов.

Необходимо помнить, что при стрессе люди начинают много курить, пить, переедать, бросают занятия спортом – вот это непосредственно и повышает риск ИБС. Тем не менее, больным с ИБС рекомендуется релаксация и психотренинг для снижения действия хронического стресса.

II. Медикаментозная терапия

1. Профилактика инфаркта миокарда и внезапной коронарной смерти:

– У всех больных ИБС рекомендуется определение липидного состава крови. При выявлении повышенных уровней общего холестерина (более 5 ммоль/л, или 190 мг/дл) и холестерина ЛПНП (более 3,4-3,5 ммоль/л, или 130-135 мг/дл) применяют гиполипидемическую терапию. Начинают с диетотерапии и других изменений образа жизни, затем добавляют статины, дозы которых подбирают индивидуально, чтобы поддерживать холестерин ЛПНП на уровне 2,5-3 ммоль/л, или 95-115 мг/дл. Из пяти доступных в России статинов наибольшей способностью снижать уровни холестерина ЛПНП обладает аторвастатин и наименьшей – флювастатин. Ловастатин, правастатин и симвастатин занимают промежуточное положение между аторвастатином и флювастатином. Терапевтические дозы статинов колеблются в широких пределах: аторвастатина, правастатина и симвастатина от 10 до 40 мг/сут и ловастатина и флювастатина от 20 до 80 мг/сут. Более высокие дозы статинов сочетаются с повышенным риском развития миопатии. Риск развития миопатии возрастает при комбинировании статинов с никотиновой кислотой и фибратами.

2. Препараты для облегчения симптомов болезни:

– нитраты – остаются одним из основных средств в лечении стенокардии. Их антиангинальный эффект обусловлен, в первую очередь, дилатацией вен, ведущей к уменьшению преднагрузки и давления в желудочках, что способствует улучшению кровоснабжения субэндокардиальных слоев миокарда. Антиангинальное действие усиливается вследствие дилатации коронарных артерий, улучшения коллатерального кровотока и уменьшения посленагрузки;

– β-блокаторы – играют важную роль в лечении стабильной стенокардии. Они уменьшают частоту приступов и повышают порог их возникновения посредством уменьшения потребности миокарда в кислороде. β-блокаторы показаны большинству пациентов с приступами стенокардии, и особенно тем больным, которые в прошлом перенесли инфаркт миокарда;

– антагонисты кальция – неоднородная группа препаратов, в различной степени обладающих дилатирующим действием на периферические и коронарные артерии и отрицательным инотропным эффектом. Антиангинальный эффект антагонистов кальция обусловлен прямой дилатацией коронарных артерий и благоприятным действием на миокард. Антагонисты кальция можно назначать как средство первого ряда в качестве монотерапии, а также в сочетании с β-блокаторами и нитратами. Антагонисты кальция особенно эффективны при вазоспастической стенокардии (стенокардия Принцметала).

3. Кардиометаболическая терапия:

– предуктал (триметазидин) – единственный препарат, рекомендованный Европейской ассоциацией кардиологов в качестве препарата для метаболической терапии у больных ИБС;

– использование других препаратов (кокарбоксилаза, АТФ, рибоксин) представляется нецелесообразным. Усиливая метаболизм организма в целом и миокарда в том числе, эти препараты повышают потребность миокарда в кислороде, что недопустимо у больных с коронарной недостаточностью и ишемией миокарда.

III. Хирургическое лечение ИБС:

Чрескожная чреспросветная коронарная ангиопластика

Чрескожная балонная коронарная ангиопластика (ЧБКА) широко используется при лечении стабильной стенокардии. С 1977 г., когда Gruntzig внедрил ЧБКА в практику, количество процедур стремительно выросло и частота ангиопластики превзошла частоту операций аорто-коронарного шунтирования (АКШ). Такое драматическое увеличение является главным образом результатом значительных изменений в методике процедуры, применяемых материалах и критериях выбора стенозов для вмешательства. Внедрение усовершенство-

ванных систем визуализации также способствовало отмеченному выраженному улучшению результатов. В большинстве случаев процедура осуществляется с помощью баллона, вводимого по проводочному проводнику. При отдельных типах стенозов могут быть предпочтительны альтернативные методы. Большие объемные, а также эксцентричные стенозы являются хорошими показаниями для атерэктомии. Разрушение (абляция) бляшек с помощью Ротаблятора наиболее эффективно при лечении твердых, фиброкальцинированных стенозов, стенозов устья артерий и их диффузного поражения. Имевшийся ранее энтузиазм по отношению к лазерной терапии уменьшился из-за частой необходимости вспомогательной баллонной ангиопластики и высокой частоты рестенозов. Напротив, в коронарной инвазивной кардиологии все чаще и чаще используются внутрисосудистые протезы («стенты»). Возможность лучшего раскрытия стентов и новые методы ведения больных после их имплантации повысили безопасность стентирования коронарных артерий и привели к низкому риску развития подострого тромбоза и сосудистых осложнений. Стенты заметно снизили потребность в экстренном АКШ, частоту возникновения инфарктов миокарда после данной процедуры, а также частоту рестенозов.

Успех и степени риска

У больных со стабильной стенокардией, подходящих с анатомической точки зрения, успех процедуры достигается в 95% случаев. Показатель смертности составляет менее 0,2% у больных с однососудистым поражением и 0,5% в случаях многососудистого заболевания. Потребность в экстренном аортокоронарном шунтировании в настоящее время составляет менее 1% с тех пор, как появились стенты. Частота возникновения инфаркта миокарда, распознаваемого по образованию новых зубцов Q, составляет в настоящее время менее 1%.

Таких результатов можно достичь за короткий период госпитализации. Кроме того, использование небольших катетеров (размером № 6 по французской шкале измерения) позволяет лечить простые стенозы в дневных стационарах. Больные быстро возвращаются к работе.

Рестеноз

Рестеноз остается главным предметом озабоченности. Он встречается при контрольных ангиографических исследованиях в 35-40% случаев. В некоторых случаях рестеноз определяют по возобновлению симптомов, но он может протекать совершенно бессимптомно и выявляться только с помощью систематически проводимой ангиографии. Неинвазивные тесты не являются очень предсказующими (предсказуемая ценность составляет 50% при положительном результате), но имеют хорошую отрицательную прогностическую ценность (93%).

Существуют два основных механизма рестеноза: хроническое спадение артерий (ремоделирование) и пролиферация неоинтимы (процесс заживления). Более чем в 50 рандомизированных многоцентровых иссле-

дованиях лекарственные средства не смогли предотвратить пролиферацию неоинтимы, по-видимому из-за своего влияния только на один (относительно ограниченный) из механизмов. Исследования с использованием блокатора гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa c73E3 недавно указали на снижение частоты возникновения смерти и инфаркта миокарда после выполнения ЧБКА. Процесс ремоделирования можно предотвратить с помощью имплантации стента, которая значительно снижает частоту рестенозов у больных со стабильной стенокардией и диаметром сосудов от 2,6 до 3,4 мм. Сочетание имплантации стента с локальным или общим введением лекарственного препарата может привести в ближайшем будущем к выраженному снижению частоты рестенозов. Когда у больного отмечаются возобновление боли в грудной клетке и значимый рестеноз, может быть выполнена повторная ЧБКА в сочетании с имплантацией стента или без нее. Риск этого повторного вмешательства низкий, а частота успешного выполнения высокая.

Сравнение ЧБКА и медикаментозного лечения

До сих пор нет убедительных данных, свидетельствующих о преимуществе ЧБКА перед медикаментозным лечением по отношению к риску возникновения инфаркта миокарда или смерти у больных с хронической стабильной стенокардией. Следовательно, решение вопроса о проведении ЧБКА у таких больных зависит от ожидаемого преимущества, которое может быть получено в отношении симптомов стенокардии. Для изучения данного вопроса было предпринято несколько сравнительных исследований. В рандомизированном исследовании АСМЕ по сравнительной оценке ЧБКА и медикаментозного лечения при изолированном поражении передней нисходящей коронарной артерии, ЧБКА снизила частоту возникновения симптоматической ишемии и была связана с большей встречаемостью нормальных результатов нагрузочной пробы на тредмилле. Тем не менее приступы стенокардии отсутствовали у 48% больных, леченных медикаментозно, в сравнении с 64% больных, подвергнутых ЧБКА, и ЧБКА была связана с более высокой частотой осложнений и более высокой стоимостью.

Операция шунтирования коронарных артерий

Более 25 лет операцию шунтирования коронарных артерий признают очень эффективным методом реваскуляризации миокарда. Операция на коронарных артериях является в настоящее время воспроизводимой и технически точной процедурой. Выживаемость больных и отсутствие осложнений в значительной степени зависят от внимания к техническим деталям. Операцию шунтирования коронарных артерий обычно выполняют в условиях экстракорпорального кровообращения с применением насосного оксигенатора, хотя все чаще используют менее инвазивные технические приемы. Применяют ряд методов по уменьшению периоперационной ишемии миокарда и многочисленные стратегии по защите миокарда.

Шунты для операции шунтирования коронарных артерий

Доступно несколько аутогенных шунтов. Все еще широко используют длинную подкожную вену ноги, но по мере возможности предпочтение отдают артериальным трансплантатам, поскольку их долговременная проходимость превышает таковую у трансплантата подкожной вены ноги. Левую внутреннюю грудную артерию включают почти во все процедуры шунтирования левой коронарной артерии. Можно также использовать правую внутреннюю грудную артерию. Кроме того, может обсуждаться применение других шунтов, таких, как правая желудочно-сальниковая и нижняя надчревная артерии. Эндартерэктомию наиболее часто оставляют в запасе для сосудов с дистальным поражением, не подходящих для создания дистальных шунтов. Это метод чаще всего используют на правой коронарной артерии непосредственно перед «крестом» или после него. Было показано, что эндартерэктомия связана с более высокой периперационной летальностью и возникновением инфаркта миокарда при том, что часто наблюдается более низкая долговременная проходимость шунта.

Риск и осложнения

Основные внутригоспитальные осложнения в значительной степени зависят от распространенности поражения сосудов, функции левого желудочка и сопутствующих заболеваний (почечная или дыхательная недостаточность). Внутригоспитальная летальность составляет 1% при однососудистом заболевании и увеличивается до 4-5% при многососудистом поражении в сочетании с нарушенной функцией левого желудочка. Возникающий в периперационный период инфаркт миокарда, характеризующийся появлением новых зубцов Q, может отмечаться в 4-5% случаев.

Проходимость шунтов

Показатели проходимости трансплантатов из подкожной вены ноги довольно вариабельны, но от 10 до 20% трансплантатов окклюдированы в течение одной недели после операции из-за тромбоза. К 3-5 году после операции признаки атеросклеротического сужения имеются в 60-70% венозных трансплантатов. Это новое заболевание характеризуется наличием крайне мягкого крошащегося материала, который очень склонен эмболизировать дистальные участки сосудов. Напротив, 70% шунтов из внутренней грудной артерии, соединенных с помощью анастомоза с левой передней нисходящей коронарной артерией, остаются проходимыми в течение 10 лет после операции. Риск повторной операции высок, причем уровень смертности зависит главным образом от функционального состояния левого желудочка и колеблется от 5 до 11%.

Сравнение ШКА с медикаментозным лечением

S. Yusuf и соавт. предприняли систематический анализ исходов лечения у 2649 больных, которым произ-

вольно назначали АКШ или лекарственную терапию по поводу ишемической болезни сердца, в 7 отдельных исследованиях, проведенных в период с 1972 по 1984 г. Этот мета-анализ показал, что АКШ позволило снизить смертность у больных с поражением ствола левой коронарной артерии, а также у других больных с относительно высоким риском, как например с трехсосудистым поражением в сочетании с нарушенной функцией левого желудочка.

Сравнение ЧБКА с АКШ

Эти две формы инвазивного вмешательства сравнивались в пяти крупных рандомизированных исследованиях, главным образом у больных с многососудистым заболеванием. Три исследования были выполнены в Европе (исследования RITA, GABI и CABRI), а два – в США (EAST и BARI). Только в одном исследовании (RITA) сравнивались результаты применения ЧБКА и АКШ у больных с однососудистым поражением.

Результаты этих исследований являются сходными и согласующимися друг с другом: оба метода реваскуляризации миокарда были связаны с аналогичным риском смерти и не смертельного инфаркта миокарда, хотя исследования не обладали достаточной статистической мощностью для выявления небольших различий между двумя методами или различий между особыми подгруппами больных. АКШ включала в себя более длительный срок госпитализации и более продолжительный период выздоровления, но в дальнейшем у больных реже отмечалась стенокардия и им требовалось меньше антиангинальных препаратов. ЧБКА является более простым методом, не требующим торакотомии, общей анестезии, без опасности внутрибольничной инфекции, но впоследствии больные, особенно женщины, более вероятно имели стенокардию, принимали антиангинальные препараты и подвергались новым процедурам реваскуляризации. В исследовании BARI среди диабетиков, лечившихся инсулином или пероральными препаратами, были отмечены достоверно более низкие показатели смертности в течение 5 лет после АКШ, чем после ЧБКА (19% против 35%, $p < 0,02$). Напротив, смертность среди диабетиков, не принимавших лекарств, составляла 9% при обоих способах лечения.

В течение 2 лет стоимость схемы лечения, начинавшегося с ЧБКА, составляла около 80% от стоимости лечения, основанного на АКШ. При оценке результатов этих исследований необходимо принимать во внимание тот факт, что все они были относительно краткосрочными и в отдаленном периоде, вероятно, будут необходимы дополнительные инвазивные вмешательства в обеих группах больных из-за прогрессирования коронарной болезни сердца. Высокий риск повторного АКШ может в дальнейшем стать важной проблемой, в то время как ангиопластику следует считать процедурой с низким риском, которую можно повторять.

В основе лечения ИБС (купирование приступа, предотвращение первичного или повторного ИМ) лежит применение препаратов:

- снижающих несоответствие в снабжении и потребности миокарда в кислороде;
- улучшающих реологические свойства крови и снижающие риск тромбообразования;
- снижающих прогрессирование атеросклероза и «стабилизирующих» существующие бляшки – данная группа является основной и в профилактике возникновения ИБС.

Естественно, клинико-фармакологический подход предполагает (параллельно применению антиангинальных средств) исключать влияния, способные ухудшить течение ИБС (повышающие потребность миокарда в кислороде, усиливающие спазм сосудов или тромбообразование). В частности, следует крайне осторожно назначать *катехоламины (эпинефрин, неселективные β -адреномиметики), алкалоиды спорыньи, тиреоидные гормоны, оральные контрацептивы*.

Большие дозы нифедипина и других гипотензивных средств могут ухудшить состояние больного за счет снижения перфузионного давления. НПВС типа индометацина могут снижать коронарный кровоток за счет блокады синтеза вазодилатирующих простагландинов, антидепрессанты нередко провоцируют ИМ.

Препараты, снижающие несоответствие в снабжении и потребности сердца в кислороде

Это традиционные группы «антиангинальных» средств: нитраты, β -адреноблокаторы и блокаторы медленных кальциевых каналов. Все эти препараты проявляют и мягкие антиагрегантные свойства.

Нитраты

Классические антистенокардитические средства, препараты выбора при стабильной стенокардии, но высокоэффективны и при других формах ИБС. В основе их действия – венодилатирующий эффект с уменьшением венозного возврата к сердцу, диастолического переполнения его, соответственно, со снижением преднагрузки и потребности миокарда в кислороде. Влияние на

коронарные артерии является дискуссионным, возможно, лучше действуют в области стенозированных сосудов, независимо от геометрии стеноза.

Вазодилатацию при этом связывают со способностью нитратов метаболизироваться до окиси азота (NO). Последняя образуется в эндотелии сосудов (эндотелиальный фактор расслабления) из аминокислоты аргинина под влиянием фермента NO-синтетазы; в норме в малых («регуляторных» – пикомоли) количествах существует 1-2 с, а при патологических процессах – в больших (наномоли), что может ухудшать метаболизм в тканях, усиливая стаз (септический шок, воспалительные процессы).

NO затем активирует гуанилатциклазу с накоплением цГМФ, что ведет к блокаде сокращения мифибрилл (препятствуя фосфорилированию легких цепей миозина).

Эффективность этих механизмов зависит также от содержания в стенке сосудов SH-групп; с их истощением связывают возникновение толерантности к нитратам. NO проявляет антагонизм по отношению к действию ангиотензина (видимо, поэтому ингибиторы АПФ тоже оказывают позитивное действие при ИБС).

Гиперхолестеринемия и атеросклероз снижают реакцию сосудов на NO. Холестерин инактивирует, а ЛПНП окисляют G-белки эндотелиальных рецепторов (связанных с ответом на цГМФ). Тиазидовые диуретики, β -блокаторы способствуют высвобождению эндогенной NO.

Нитроглицерин (НГ) – эталонный нитрат. Чаще всего используют в табл. (по 0,5 мг) сублингвально при любой форме стенокардии (стабильной, нестабильной, вариантной). Эффект – спустя 1-2 мин., длительность действия – до получаса. Дозы колеблются в весьма широком диапазоне – от 1-2 до десятков табл. в сутки (однако нельзя принимать больше 3 табл. за 15 мин.). Изменение числа применяемых таблеток может быть критерием эффективности других антиангинальных средств. Принимая таблетку, надо прекратить физическую нагрузку, желательно сидеть с опущенными вниз ногами.

При приеме нитроглицерина под язык в дозе 0,3-0,5 мг для купирования приступа стенокардии нитроглицерин в крови он определяется через 15 секунд, и его

концентрация достигает максимума через 5 минут. Имеется четкая корреляция между концентрацией препарата в крови и его гемодинамическим эффектом. Нитроглицерин быстро метаболизируется в печени и эритроцитах, и его метаболиты обладают вазодилатирующей активностью. $T_{1/2}$ составляет 4-5 минут. Пик действия наступает в первые 2 минуты, продолжительность действия – 15-30 минут. Если приступ стенокардии не проходит, нитроглицерин назначают повторно каждые 5 минут. Больного нужно предупредить о возможном побочном действии лекарства (головная боль, артериальная гипотония), о целесообразности приема его в положении сидя и правилах хранения в специальных непроницаемых для воздуха и света флаконах (не более 6 месяцев).

Пролонгированные НГ – нитрет, нитромак, нитродур и др. вводят внутрь (имеются и трансдермальные формы), обычно 1-2 раза в день; биодоступность их менее гарантирована.

Имеются препараты для в/в введения как отечественные (1% и 0,1% растворы), так и зарубежные (нитро – по 5 мг в мл в ампулах по 2 и 5 мл, перлинганит – по 1 мг в мл в ампулах по 10 и 50 мл, нитропольнфуз и др.).

Их вводят в острой стадии ИМ (при отсутствии выраженной гипотонии), при сочетании ИМ с застойной сердечной недостаточностью, артериальной гипертонией, при отеке легких, при нестабильной стенокардии. Начинают введение с 10-20 мкг/мин, повышая скорость введения каждые 10 мин (можно – до 200-300 мкг/мин.) до наступления эффекта, нельзя при этом допускать резкого снижения АД (САД не ниже 100 мм рт. ст.).

НГ можно применять профилактически (перед ситуацией, обычно вызывающей приступ – холод, волнение, физическая нагрузка). Иногда здесь выгодно применить мази и пластыри с нитроглицерином – действуют долго, но способствуют быстрому развитию толерантности. Трансдермальные формы более целесообразно использовать на ночь у больных с сопутствующей сердечной недостаточностью.

Толерантность к самому НГ возникает редко, обычно через 2 недели непрерывного приема (эффект снижается наполовину). Для восстановления чувствительности больного к нитратам его на 2-3 дня переводят на другие препараты. Полезными являются даже недлительные перерывы в приеме НГ (12 часов, просто ночной перерыв). Лучше повышать дозы, чем кратность приема. Нужно правильно хранить таблетки (в закрытых темных флаконах).

В то же время существует мнение, что снижение эффективности НГ скорее говорит о возникновении нестабильной стенокардии и требует срочной коррекции лечения.

Целесообразно прерывистый прием нитратов сочетать с β -блокаторами, чтобы предотвратить ишемию миокарда в утренние часы, когда концентрация нитратов низкая. Введение донаторов сульфгидрильных групп малоэффективно.

В развитии толерантности отводят роль (кроме дефицита SH-групп) снижению почечного кровотока, повышению продукции контрфакторов (в частности, АПФ), повышению ОЦП за счет венодилатации.

Изосорбида динитрат (нитросорбид, изосорб, изокет, кардикет и т. д.) – наиболее применяемый в мире нитрат продолжительного действия. При пероральном введении действует через час, при сублингвальном – быстрее; в аэрозоле действует так же быстро, как НГ, но значительно дольше – 1,5-2 часа. Биодоступность в среднем – около 40% с очень большими разбросами, возрастает при нарушенной функции печени.

Помимо вен, может умеренно расширять артерии, что помогает в ситуации низкого сердечного выброса. Диапазон доз широк: от 20-30 (редко) до 120 и более мг в сутки. Терапевтическая концентрация поддерживается при двукратном приеме. Регулярный прием 4 раза в сутки ведет к быстрому развитию толерантности, гораздо чаще, чем у НГ (у 60% больных). В то же время у пожилых лиц при длительном приеме метаболизм может угнетаться, что требует снижения доз.

Имеются пролонгированные формы (изокет-ретард, имдур и др. – 40-60 мг в день), их принимают не чаще 2 раз: утром и через 6-8 часов. Биодоступность – до 90%. Эффективный отечественный препарат динитросорби-лонг – для аппликаций на десну.

Основной метаболит изосорбида динитрата – изосорбид мононитрат имеется в форме лекарственного препарата (изомонат, монозид, моночинкве и т. д.), используется только профилактически в табл. по 10-50 мг 1 раз в сутки. Он всасывается в 2 раза лучше нитросорбида (примерно 80% введенной дозы, по некоторым данным – практически полностью) и не разрушается в печени. Толерантность к нему возникает несколько реже, особенно при «асимметричной» схеме назначения (например, дважды – утром и в полдень). Пролонгированные формы (табл. по 50 и 100 мг) вводят однократно, их биодоступность несколько ниже.

Комбинированные препараты, где обычный НГ сочетается с медленно высвобождающимися формами, чаще используются в отечественной практике. В частности, при приеме сустава и нитронга следует учитывать, что таблетки и капсулы не следует разжевывать; что эффективны только дозы «форте» (порядка 6,5-13 мг); что сустав может вторично снижать коронарный кровоток; что имеется большая вариабельность эффекта и в целом – низкая биодоступность (около 10%).

Тринитролонг (в аппликациях на десну) действует как будто бы более стабильно (всасывание можно ускорить, полизав пластинку). Эринит считается малоэффективным, но можно попытаться его использовать, учитывая индивидуальную чувствительность.

Все нитраты, как указано ранее, обладают слабым антиагрегантным эффектом, но настоящих антиагрегантов заменить не могут.

Побочные эффекты нитратов: головная боль (но она и критерий эффективности, другие критерии: учащение ЧСС на 7-10 ударов в мин., снижение систолического АД на 10-15%, естественно, снижение частоты приступов); снижение АД с головокружением, иногда – с обморочным состоянием (выше риск – на фоне приема алкоголя, при часто практикуемом сочетании нитратов с антикальциевыми препаратами типа нифедипина; возможно вторичное снижение коронарного кровотока). Есть данные, что прием НГ с валидолом или ментолом ослабляет головную боль. НГ может повысить внутриглазное давление.

При резком прекращении введения нитратов может проявиться синдром отмены с возникновением приступов стенокардии и даже инфаркта миокарда.

Нитраты противопоказаны при остром инфаркте правого желудочка, при низком центральном венозном (ниже 4-5 см вод. ст.) и артериальном (ниже 100/60 мм рт. ст.) давлениях, кровоизлиянии в мозг, повышенном внутричерепном давлении. Изосорбид мононитрат не назначают беременным. На фоне приема нитратов опасен силденафил (виагра) – средство для повышения потенции.

Аналогом нитратов по механизму действия считается молсидомин (корватон – 2-8 мг в сутки), содержащий в структуре азот. Его метаболит – линсидомин является донатором SH-групп, причем, в отличие от нитратов, не требует участия ферментов, поэтому молсидомин может быть активен при толерантности к нитратам. Кроме того, он не повышает внутриглазное давление. Эффект проявляется через 15-30 мин., длится от 1 до 6 часов (чаще – 3-4). Критерий эффективности – снижение САД на 10-20 мм рт. ст. через 1-2 часа. У больных с поражениями печени эффект, как и от нитратов, может быть выше.

β -адреноблокаторы

Блокируют β -адренорецепторы, чувствительные к норадреналину, причем не только пост-, но и пресинаптические, возбуждение которых в процессе передачи импульса ведет к высвобождению основной порции медиатора из нервных окончаний.

Основной компонент β -рецептора – фермент аденيلاتциклаза, расщепляющая АТФ с образованием циклического АМФ. Дальнейшая цепь биохимических событий включает изменения внутриклеточной концентрации ионов кальция и активности протеинкиназ. В зависимости от направления этой активности результатом возбуждения может быть, в частности, сокращение миофибрилл (так называемый β_1 -эффект) – наблюдается в миокарде, где преобладают β_1 -рецепторы (70:30) либо, наоборот, расслабление (β_2 -эффект) – наблюдается в бронхах, миометрии. Отметим, что на одну миокардиальную клетку приходится около 30 000 β -рецепторов. Разумеется, β_1 и β_2 -эффекты катехоламинов не исчерпываются влиянием на тонус мышц – имеют почечные, эндокринные, центральные эффекты.

Антиишемический эффект β -блокаторов связан с урежением и ослаблением сердечных сокращений (блокада β_1 -эффекта норадреналина), со снижением потребности миокарда в кислороде и других источниках питания, в частности, в аритмогенных жирных кислотах. Удлинение диастолы улучшает коронарную перфузию.

Уже упоминалось об антиагрегантных свойствах препаратов, связанных с их способностью стабилизировать мембраны эритроцитов и улучшать соотношение простаглицлинов/тромбоксан A_2 . Наконец, есть данные, что β -блокаторы уменьшают последствия катехоламиновых кризов и предохраняют от разрушения атеросклеротическую бляшку.

Наиболее четкий эффект (в 75-80% случаев) препараты дают у больных стабильной стенокардией напряжения либо покоя, в т. ч. при ночных приступах, связанных с периодами тахикардии. Считаются особо показанными при бессимптомной ишемии миокарда: не повышается частота безболевых приступов стенокардии. Однако при вазоспастической стенокардии они противопоказаны (блокада β -рецепторов ведет к преобладанию активности α -рецепторов с коронаросуживающим эффектом). В последние годы активно применяются при инфаркте миокарда.

Наиболее широко при ИБС используется «родоначальник» группы – пропранолол (анаприлин, индерал). В контролируемых клинических испытаниях у больных с острым инфарктом миокарда без симптоматики кардиогенного шока, тяжелой брадикардии, гипотонии он при использовании в первые часы на 20-25% снижал общую смертность, число повторных инфарктов, число случаев внезапной смерти. Следует учесть, что при введении внутрь биодоступность анаприлина колеблется в широких пределах за счет индивидуальных различий во всасывании и метаболизме – она повышается при длительном приеме, при повышении дозы, при нарушенной функции печени, у пожилых.

Соответственно, эффективная доза варьирует от 20 до 160 (реже – выше) мг в сутки, но в постинфарктном периоде – 180-240 мг (метопролол – до 200 мг). Для подбора эффективной дозы β -блокаторов (как и других антиангинальных средств) широко используют метод парных ВЭМ – через 2 часа после приема препарата. Хорошим ориентиром считается ЧСС – желательно добиться 50-60 в покое и не выше 90-100 при физической нагрузке.

Благоприятное действие связывают с основным эффектом препарата (снижением потребности в кислороде перинфарктной зоны), а также с антиаритмическим эффектом. Возможно, сужая сосуды неповрежденного миокарда, анаприлин способствует перераспределению крови в зоны ишемии. При этом пульс не должен быть реже 50, а систолическое АД – ниже 20 мм рт. ст. от исходного.

Другие β -блокаторы при ИБС используют значительно реже, так как они слабее или обладают способ-

ностью к собственной симпатической стимуляции, что снижает благоприятный эффект. Вместе с тем, метопролол (препарат короткого действия), надолол и ацебутолол также проявили позитивное действие.

Считается твердо установленным, что β -блокаторы необходимо вводить всем больным после острого инфаркта миокарда при отсутствии противопоказаний: вначале в/в (анаприлина – до 10 мг в сутки) с последующим переходом на пероральный прием. Особенно эффективны они после более тяжелых, так называемых Q-инфарктов (с выраженным зубцом Q). В этой ситуации выраженным защитным действием обладает и амиодарон, но у него больше побочных эффектов.

Если больной начал лечиться β -блокаторами, прием препарата следует продолжать до тех пор, пока не появятся серьезные противопоказания.

Блокада β -рецепторов анаприлином ведет к побочным явлениям по 3 механизмам:

1. Основное действие – блокада β_1 -рецепторов: избыточная брадикардия (вплоть до блокады сердца); ослабление сердечных сокращений с вторичной гипотонией, сердечной слабостью вплоть до отека легких; возможным снижением коронарной перфузии. Требуется тщательный подбор доз и постоянное мониторирование состояния больного. Кардиоселективные препараты вызывают меньшее урежение ЧСС в покое и во сне. При выраженном снижении сократительной функции у больных ИБС β -блокаторы (как и антикальциевые препараты) применять не следует.
2. Нежелательная блокада β_2 -рецепторов (в связи с неспецифичностью): бронхоспазм, ведущий к гипоксии, усугубляющей состояние больного ИБС; снижение толерантности к инсулину с риском гипогликемии (осторожность у больных диабетом); повышение тонуса матки у беременных.
3. Тотальная β -блокада: преобладание активности α -адренорецепторов со спазмом периферических сосудов (синдром Рейно) вплоть до развития гангрены, ухудшения почечного и коронарного кровотока. Особая опасность – на фоне наличия феохромоцитомы, когда сосуды, в том числе малого круга, особенно чувствительны к адренергическим влияниям – может развиваться отек легких.

У пожилых больных пропранолол (и метопролол), прекрасно проникающий в ЦНС, нередко вызывает депрессию. Препарат ведет к атерогенному эффекту за счет снижения уровня ЛПВП. У молодых мужчин в 12-25% случаев применения препарата описано снижение потенции. Побочные эффекты анаприлина могут усиливать клофелин, резерпин, антихолинэстеразные препараты (брадикардия, гипотония, депрессия), допегит и антидиабетические средства (гипогликемия). При экстренном хирургическом вмешательстве β -блокаторы целесообразно временно отменить.

Препараты вызывают синдром отмены (длительная блокада рецепторов ведет к компенсаторному повыше-

нию их числа и, возможно, функциональной активности; при внезапной отмене блокаторов эндогенные катехоламины действуют на большее число активных рецепторов) с тахикардией и обострением симптоматики ИБС. Риск возникает уже после 1-й недели приема, сохраняется до 3 недель после отмены. Поэтому отменять пропранолол, например, следует на 50% дозы в неделю.

Другие β -блокаторы (в том числе кардиоселективные) чаще используются при артериальной гипертензии и будут более детально рассмотрены в соответствующем разделе книги.

Антикальциевые препараты (блокаторы медленных кальциевых каналов) традиционно считаются одной из важнейших групп антиангинальных средств.

За счет уменьшения поступления кальция в клетки снижается активность образования комплекса кальций-кальмодулин и протеинкиназ и ослабляется способность миофибрилл к сокращению, что ведет как к релаксации артериол со снижением постнагрузки, так и к ослаблению сердечных сокращений. В результате – снижение потребности миокарда в кислороде.

В эксперименте препараты снижали риск токсического влияния кальция на миокард (кальциевые некрозы, реперфузионные аритмии). Кроме того, препараты оказывают (в отличие от нитратов, β -блокаторов) прямое коронарорасширяющее действие, в связи с чем особенно показаны при вазоспастической стенокардии – при этом от больного требуется прекратить курение, провоцирующее спазм сосудов.

Антиангинальное действие оказывают все три основные группы антикальциевых препаратов: производные фенилалкиламина (верапамил дополнительно проявляет антиаритмический эффект), дигидропиридина (нифедипин и его аналоги, дополнительно – антигипертензивное действие), бензтиазепина (дилтиазем). Действуют медленнее, но продолжительнее нитратов, используются при всех формах стенокардии. К ним меньше возникает толерантность, лучше (особенно у дилтиазема) выражен антиагрегантный эффект.

В то же время, в отличие от двух других групп, антикальциевые препараты на фоне острого инфаркта миокарда не проявляют выраженной защитной активности.

При выборе препаратов следует учитывать, что на фоне верапамила (по структуре сходного с папаверином) проявляется тенденция к брадикардии. Обычная доза его внутрь – 240-360 мг в сутки в три приема. Эффект при вариантной стенокардии проявляется ко 2-й неделе. Отсутствует синдром отмены, неблагоприятное влияние на метаболизм; способен (как и другие антикальциевые препараты) уменьшать гипертрофию миокарда.

Обычный побочный эффект – запоры (иногда – вплоть до паралитического илеуса); может вызвать кардиодепрессивный эффект.

Дилтиазем (дилзем, кардил) отличается от верапамила более стабильным всасыванием (доза 270 мг в сут-

ки эффективна у большинства больных), меньшим отрицательным влиянием на проводимость (отрицательный дромотропный эффект). Будучи по структуре сходен с аденозином, снижает поступление последнего в эритроциты и образование в них АДФ со снижением эритроцитарного компонента агрегации.

Неоднозначно отношение к производным дигидропиридина. Для нифедипина давно отмечено обострение ИБС у части больных (видимо, за счет снижения перфузионного давления в коронарных сосудах в связи с системной гипотензией). В ряде исследований показано, что применение нифедипина в больших дозах повышает смертность больных ИБС. В исследовании MIDAS (Multicenter Isradipin Diuretic Atherosclerosis Study) антикальциевый препарат исрадипин давал в 4 раза больше госпитализаций и инфарктов, чем гипотиазид.

В то же время для других препаратов длительного действия (амлодипин, фелодипин) такой тенденции не отмечено. Более того, есть мнение, что из антиишемических препаратов у больных с НК только амлодипин и нитраты не ухудшают насосную функцию сердца.

Наиболее частые побочные эффекты дигидропиридинов тоже связаны с сосудорасширяющим эффектом (тахикардия, чувство жара, отеки ног, поносы). Нифедипин противопоказан при аортальном стенозе и гипертрофической кардиомиопатии. Может ухудшить почечный кровоток. Совместное применение с нитратами повышает риск тахикардии.

Сочетание антикальциевых препаратов и β -адреноблокаторов может усилить левожелудочковую недостаточность.

Результаты крупных контролируемых клинических испытаний последних лет доказывают высокую целесообразность применения у больных ИБС ингибиторов АПФ. Они снижают число инфарктов, уменьшают объем левого желудочка, препятствуют его гипертрофии и процессам «ремоделирования», во многом определяющим неблагоприятный прогноз.

Особенно полезны ИАПФ при Q-инфарктах с низкой фракцией выброса. Кроме того, ИАПФ обладают антиатерогенным потенциалом (см. ниже).

Антиагреганты

Агрегация тромбоцитов (обычно над поврежденной бляшкой) играет ключевую роль в образовании тромбов. Цепочка агрегации включает ее индукцию (наиболее изученные индукторы – АДФ, адреналин, коллаген, тромбин, серотонин) за счет воздействия на рецепторы тромбоцита с выделением ионов Ca , активацией фосфолипаз, ЦОГ и образованием тромбоксана A_2 . Показано, что поступление Ca в цитоплазму вызывает переход ряда фосфолипидов (ФС, ФЭА) в наружный листок мембраны тромбоцита с увеличением отрицательного заряда и резким ускорением тромбоза.

При этом играет роль и состояние клеток эндотелия, в которых, помимо окиси азота, имеется ряд фак-

торов, препятствующих агрегации и гемокоагуляции (АДФ-аза, простаглицлин, протеин С, ингибитор активатора плазминогена и др.). При повреждении эндотелиальная клетка теряет тромборезистентность.

Наиболее масштабно при лечении ИБС применяется ацетилсалициловая кислота (аспирин). Необратимо блокируя циклооксигеназу, препарат подавляет активность тромбоксана A_2 , способствующего адгезии и агрегации тромбоцитов, поэтому тромбоциты теряют способность к агрегации на весь период своего существования (7 суток). Всосавшись в кровь, аспирин контактирует с тромбоцитами в мезентериальных сосудах и это оказывается достаточным для клинического эффекта. Пройдя через печень, он метаболизируется (деацилируется) и в дальнейшем антиагрегантного эффекта не дает. При этом достаточно эффективными оказываются небольшие дозы (60-300 мг в сутки), причем их можно назначать и прерывисто – через 2-5 дней. Однако многоцентровых исследований аспирина отечественного производства в этом плане не проводилось.

Применение больших доз не усиливает антиагрегантного эффекта, но существенно повышает токсичность. Кроме того, большие дозы аспирина подавляют активность простаглицлина (простаглицдина I сосудистой стенки с антиагрегантными свойствами), правда, в эндотелиальных клетках, в отличие от тромбоцитов, синтез простаглицлинов быстро восстанавливается.

При нетрансмуральном инфаркте миокарда применение аспирина снижает риск повторных инфарктов примерно в 2 раза, смертность – на 25%.

В международных рекомендациях подчеркивается, что аспирин необходимо назначать всем больным с острым коронарным синдромом, не имеющим противопоказаний, независимо от проведения тромболитической терапии. Рекомендуются суточная доза 150-160 мг или 160-325 мг, причем при первом приеме таблетка перед проглатыванием должна быть разжевана. Применение аспирина позволяет предотвратить в целом 24 смерти на 1000 леченных, причем при сочетании с тромболитической терапией эффективность обоих вмешательств возрастает. Хотя для аспирина в отличие от тромболитической терапии нет определенных свидетельств зависимости эффекта от времени начала лечения, предлагается принимать препарат как можно раньше после выявления острого коронарного синдрома (вмешательство класса I при назначении с первых суток острого инфаркта миокарда). К противопоказаниям относят повышенную чувствительность, кровоточащую пептическую язву, тяжелое заболевание печени. Указывают на возможность бронхоспазма у астматиков.

Есть данные, что регулярный прием аспирина (16 и более раз в месяц) снижает и число ишемических инсультов. Правда, в острых ситуациях в неврологии аспирин как антиагрегант применяется в достаточно больших дозах.

В «антиагрегантных» дозах аспирин лишь в небольшой степени проявляет обычные для него побочные эффекты (в первую очередь – эрозионный). Но отмечено, что он может несколько снижать антиангинальный эффект нитроглицерина – нужна коррекция дозы последнего.

Для профилактики тромбозов в случае наличия у больного мерцательной аритмии аспирин уступает эффективным (МНО – международное нормализованное отношение – 2-3) дозам не прямых антикоагулянтов (варфарин).

Другие НПВС как антиагреганты практически не применяются, за исключением, возможно, ибупрофена (бруфен) в дозе 400 мг в сутки. Дополнительный его эффект – блокада липоксигеназы (ЛОГ) со снижением образования токсичных лейкотриенов. Другим известным антиагрегантом является дипиридамол (курантил, персантин), влияющий на аденозиновые механизмы агрегации (снижает влияние АДФ и блокирует фосфодиэстеразу, разрушающую цАМФ, обладающую антиагрегантным эффектом, а также аденозиндезаминазу, расщепляющую аденозин; последний вызывает вазодилатацию и подавляет агрегацию).

По эффективности – ниже аспирин (эффект – в дозе 300-400 мг в сутки, во многих странах признанием не пользуется), в больших дозах оказывает «обкрадывающий» эффект (перераспределение крови из ишемизированных в здоровые зоны миокарда), внутривенная инфузия значительных доз может вызвать явления асинергии желудочков. Вместе с тем при комбинации с аспирином дипиридамол может усиливать его действие; в нашей стране препарат достаточно популярен, а для профилактики инсультов примерно равноэффективен с аспирином.

Он не повреждает слизистую желудка, может использоваться при непереносимости аспирин. Вместе с тем противопоказан при выраженной гипотонии, атеросклерозе коронарных сосудов, нарушениях ритма, нестабильной стенокардии, остром инфаркте миокарда. В рекомендациях по ведению больных стенокардией (США, 1999 г) у больных ИБС не рекомендуется.

Относительно позже вошел в практику тиклопидин (тиклид) – производное тиенопиридина. В основе эффекта – торможение активации гликопротеидных комплексов и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов за счет блокады их рецепторов, в частности IIb/IIIa (см. далее). В достаточно серьезных исследованиях показана способность препарата (в дозе 500 мг в день) снижать смертность от инфаркта миокарда, инсульта. Антиагрегантный эффект проявляется через 1-2 дня после начала применения, длится 4-8 суток. Дает меньше побочных эффектов, чем аспирин, причем разница нарастает с длительностью лечения. Многие считают тиклопидин более активным, чем аспирин; он может замедлять развитие диабетической ретино- и ангиопатии, полезен при облитерирующих заболеваниях конечностей (после отмены через 5-6 недель – исходная ситуация).

Однако действие развивается медленно, при ОИМ и нестабильной стенокардии малоэффективен, годится для вторичной профилактики ИБС.

У 10% больных, принимающих препарат, возникают поносы, отмечены сыпь, нейтропения. Его нецелесообразно комбинировать с другими антиагрегантами, а также с большими дозами гепарина. Поэтому его логичнее использовать у ограниченного контингента больных – при неэффективности или плохой переносимости аспирина.

Близок к тиклопидину по механизму действия клопидогрел (плавикс) – 1 таблетка (75 мг) в сутки. Селективно и необратимо блокирует связывание АДФ-азы с рецептором тромбоцитов, а также влияет на АДФ-зависимую активацию гликопротеидного комплекса – основного рецептора фибриногена. Несколько активнее аспирин. Эффект развивается через 2 часа, стабилизируется к 3 суткам приема и продолжается неделю после отмены препарата. Может вызвать диспепсические расстройства, обострение язвенной болезни. Изучен меньше, применяют при наличии противопоказаний к аспирину.

Дополнительный антиагрегантный эффект может дать введение пентоксифиллина (трентал), липостабила (мембраноактивный препарат на основе фосфатидилхолина). Имеются данные, что один из пептидов молока – казеиногликопептид – способен тормозить агрегацию (за счет сходства с додекапептидом фибриногена). Большое значение в возникновении агрегации и тромбоза имеет состояние рецепторов тромбоцитов (РТ), представляющих собой гликопротеиды в составе мембран тромбоцитов. РТ, «узнающим» наибольшее количество лигандов (фибриноген, фибронектин, фактор Виллебранда), является IIb/IIIa. В последние годы созданы его непептидные блокаторы, например, тирофибан, ламифибан и пептидные – интегрилин. Блокада этих РТ улучшает «заживление» бляшки.

Общие противопоказания к назначению антиагрегантов: геморрагические диатезы, заболевания печени, язвенные поражения пищеварительного тракта. НПВС не показаны также при доброкачественных (тем более, злокачественных) новообразованиях: снижают противоопухолевый иммунитет.

Антикоагулянты

В отличие от антиагрегантов используются у больных ИБС в основном в острых ситуациях.

Гепарин (ингибитор тромбина, ряда других факторов свертывания за счет образования комплекса с антитромбином III) – наиболее мощный прямой антикоагулянт, сохраняет значение как для предупреждения инфаркта миокарда (в первую очередь при нестабильной стенокардии), так и для ограничения процессов тромбообразования при уже возникшем инфаркте.

В первом случае проводят капельное введение со скоростью 1000 ЕД/час в течение суток, что эффективно

контролирует ишемию (в особенности в сочетании с аспирином).

Во втором случае начальное в/в введение стандартного гепарина (примерно 20 000 ЕД) сопровождаются ежедневным двухразовым подкожным введением, обычно по 5 000 ЕД, в область передней верхней подвздошной ости.

Показателем эффективности гепарина считается удлинение времени свертывания примерно в 2 раза от нормы. Для более четкого дозирования гепарина в ряде клиник определяют уровень его «кофактора» – анти-тромбина III: при низком его содержании доза гепарина должна повышаться. В широкой практике такое исследование пока используется нечасто.

Использование гепарина затрудняет множество противопоказаний с точки зрения опасности геморрагий (язва, туберкулез, опухоли, высокая гипертензия и др.)

При передозировке гепарина вводят его антагонист – протамина сульфат – полипептид, на 2/3 состоящий из аргинина. Следует помнить, что он также дает иногда побочные эффекты (анафилактоидные реакции, гипотензию, вазоконстрикцию в малом круге).

В настоящее время в клинике появились хроматографически очищенные низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, нандропарин, тилзипарин и др. под различными коммерческими названиями). В отличие от нефракционированного гепарина, они блокируют начальные этапы свертывания, связанные с активацией фактора Виллебранда (Ха), оказывая преимущественно профилактическое действие; меньше риск геморрагических осложнений. Их активность против фактора Ха, 1 ЕД которого ведет к образованию 50 ЕД тромбина, в 2-5 раз выше, чем против фактора IIa. Действуют длительно, считается возможным вводить их один раз в день, причем даже без лабораторного контроля, нет синдрома отмены. Биодоступность при подкожном введении до 90% – у гепарина примерно 20%.

Пока что низкомолекулярные гепарины чаще применяют для профилактики тромбозов легочной артерии и периферических сосудов, но появились доказательные данные и о применении при ИБС (эноксапарин – при нестабильной стенокардии и ИМ (не Q-инфаркты) – 1 мг/кг через 12 часов. Правда, уже небольшое увеличение дозы (на 25%) в 4 раза повышает число геморрагий.

Слегка отличающийся по структуре и механизму действия от гепарина сулодексид (относят к так называемым гепаранам) можно длительно вводить внутрь.

При остром инфаркте миокарда существенную позитивную роль играет введение тромболитиков. Чем раньше оно начато (оптимально – 1-4 часа), тем больше шансов восстановить кровоток. Проводят лишь при наличии подъема сегмента ST на ЭКГ. Обычно применяют активаторы эндогенного плазминогена – стрептокиназу (стрептаза, стрептодеказа) в дозе 1,5 млн ЕД

с гепарином или менее аллергогенную урокиназу. Профилактика аллергии – введение ГКС.

Мощно действует тканевый активатор плазминогена (ТАП – в организме содержится в сосудистом эндотелии) – препарат альтеплаза, к тому же он не иммуногенен. К новым препаратам относят и проурокиназу. Препараты вводят вначале болюсом, затем – инфузионно в течение часа. Особенно показаны тромболитики пожилым больным, при переднем инфаркте – удается предотвратить до 30 смертей на 1000 леченных. Основная опасность – геморрагический инсульт, кровотечение.

Альтернативой тромболитической терапии у больных, которым она не показана (возраст старше 70 лет, госпитализация позже 6 часов, систолическое АД выше 200 мм рт. ст., введение стрептокиназы за последние полгода) может быть внутривенное введение хлорида или сульфата магния (струйно, затем капельно в течение 2 суток всего примерно 20 г в 5% глюкозе); по ряду данных смертность существенно снижается.

Применение антикоагулянтов непрямого действия при ИБС в большинстве стран сейчас ограничено – считается, что риск осложнений превышает пользу.

Кроме борьбы с тромбозом (антикоагулянты, антиагреганты, тромболитики), фармакотерапия инфаркта миокарда включает и другие достаточно известные направления, часть из которых упомянута ранее:

- купирование болевого синдрома (боль провоцирует тахикардию и гипертензию через симпатические механизмы) – нитроглицерин, в случае неэффективности трехкратного введения – наркотические анальгетики в вену (морфин 1-4 мг каждые 5-10 мин, хуже – промедол). Ваготонию блокируют атропином. Пожилым морфин вводят в половинной дозе. Другие варианты купирования боли нецелесообразны.
- профилактика рвоты (в том числе лекарственного генеза) – препараты типа метоклопромида (церукал), производные фенотиазина – под контролем АД;
- ограничение размеров инфаркта (нитраты, β -блокаторы, оксигенотерапия);
- борьба с ранними осложнениями (антиаритмические препараты, инотропные средства);
- борьба с поздними осложнениями (ГКС, ингибиторы АПФ, аспирин).

Особенно следует еще раз подчеркнуть роль ингибиторов АПФ – только эта группа уменьшает структурную деформацию сердца после инфаркта. Наиболее полезны препараты при низком сердечном выбросе (фракция выброса < 0,4), при сердечной недостаточности, при переднем Q-инфаркте, у женщин, в пожилом возрасте, при сопутствующей гипертензии, сахарном диабете. Позитивно влияют на размер перинфарктной зоны. Однако появились данные, что статины повышают риск рестеноза после стентирования.

Особое место в профилактике и лечении ИБС отводится *гиполипидемическим препаратам, влияющим на*

процессы атерогенеза. Естественно, атеросклероз поражает не только коронарные сосуды. В частности, атеросклеротическое поражение аорты ведет к снижению ее эластичности, выключению рефлексогенных депрессорных зон. Поражение устьев сонных артерий нарушает мозговое кровообращение. Хорошо известны последствия атеросклероза сосудов конечностей и брыжейки.

Биохимическим показателем результативности гиполипидемических препаратов является повышение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и, главное, – снижение уровня холестерина атерогенных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Хорошей иллюстрацией эффективности считается и снижение уровня общего холестерина (Хол).

Ориентировочно желательные уровни: ЛПВП > 65 мг/дл; ЛПНП < 130 мг/дл; Хол < 200 мг/дл. При этом делается несколько измерений, чтобы избежать лабораторных ошибок и учесть сезонные и индивидуальные колебания уровня Хол. При явно высоком (>260) или явно низком (<180) его уровне повторных измерений не требуется.

Вместе с тем в последние годы основными считаются клинические критерии эффективности данной группы препаратов: повышение выживаемости больных ИБС, снижение числа первичных либо повторных инфарктов, сроков госпитализации. Показано, что для получения клинически значимых результатов гиполипидемическая терапия должна носить «агрессивный» характер: у больных с гиперлипидемией Хол ЛПНП нужно снижать на 30-40%. Более того, наличие ИБС служит показанием к назначению гиполипидемических препаратов даже на фоне нормальных цифр холестерина.

Фоном, повышающим эффективность этой группы лекарств, является гиполипидемическая диета (с ограничением желтков, печени, жирных сортов мяса и т. п.), которая, однако, сама по себе к достаточному эффекту не ведет. Определенное позитивное влияние оказывают систематические упражнения (бег, велосипед, плавание), повышающие уровень ЛПВП.

Наиболее современной группой препаратов, способных к «агрессивному» воздействию, является группа *статинов*. Эти препараты блокируют в печени активность одного из ключевых ферментов синтеза холестерина – глутарил-КоА-редуктазы (на этапе синтеза мевалоновой кислоты). При этом эффективны очень низкие дозы статинов (несколько миллиграммов). Поскольку Хол необходим организму (гормоны, компонент мембран), в ответ на резкое снижение его синтеза усиливается захват печенью из крови богатых холестерином (за счет связывания их апопротеинов – белковой части) с помощью специальных рецепторов, что, в свою очередь, вносит вклад в снижение уровня холестерина. Умеренно повышается уровень ЛПВП.

Наиболее изученными и широко применяемыми в мире являются *ловастатин* – преимущественно для

первичной профилактики ИБС и *симвастатин*, зарекомендовавший себя как жизненно спасающий препарат у больных ИБС в многоцентровых клинических исследованиях (снижение общей смертности на 30%, а коронарной – более, чем на 40%). При этом доза препарата составляла 20-40 мг в день, а эффект проявлялся уже через 6 месяцев.

Достаточно известны также препараты этой группы *правастатин* (менее липофилен, меньше проникает в ЦНС) и *флувастатин* – значительно более слабый препарат.

Новый, более мощный препарат – *аторвастатин* (*липримар*, *авас*) – помимо холестерина, снижает и уровень триглицеридов.

Помимо уменьшения размеров атеросклеротической бляшки с увеличением просвета сосуда, эффективность статинов определяется также «стабилизацией» бляшки: повышением ее прочности за счет фиброзного компонента со снижением риска разрыва, ведущего к вторичному тромбообразованию – снижается тромбогенный потенциал; замедлением образования «пенистых» клеток (макрофагов, захвативших ЛПНП) – основы рыхлого липидного компонента бляшки, а также восстановлением способности эндотелия пораженного сосуда (дисфункцию которого вызывают окисленные ЛПНП) выделять релаксирующие факторы (неповрежденный эндотелий необходим для вазодилатирующего эффекта ацетилхолина – при лечении симвастатином вазодилатация на ацетилхолин усиливается уже через месяц лечения).

Другими препаратами, восстанавливающими функции эндотелия, являются цитопротекторы (*пробукол*), ингибиторы АПФ и блокаторы АТ-2 рецепторов, а также нитраты и аналоги простаглицлина.

При лечении статинами следует контролировать функцию печени (обычно уровень трансаминаз) и не комбинировать их с фибратами во избежание миопатий. Статины подтвердили свою клиническую эффективность (снижение числа коронарных событий) в хорошо организованных многоцентровых исследованиях (ACAPS – *ловастатин*, 4S, HPS – *симвастатин*, REGRESS, CARE, LIPID – *правастатин*). Позитивные ангиографические изменения менее показательны, они – маркеры выраженного улучшения вазодилатации, но также отмечаются в клинике.

Другие группы гиполипидемических средств гораздо менее эффективны или более токсичны, но все же находят определенное практическое применение в клинике.

Секвестранты желчных кислот (ионообменные смолы). Основной препарат группы – *холестирамин*, реже применяют *колестипол*. Связываясь с желчными кислотами в кишечнике, снижают на 10-15% их реабсорбцию (обычно достигающую 98%). В связи с этим холестерин в печени расходуется на построение новых желчных кислот и не включается в ЛПОНП (из которых затем образуются ЛПНП).

В результате уровень Хол и ЛПНП в крови снижается на 15-20%, уровень ЛПВП слегка повышается. Для получения такого эффекта холестирамин (вазозан, квестран) необходимо вводить в дозах 10-20 г в сутки. Препараты имеют неприятный вкус, могут вызвать тошноту, метеоризм, запоры.

Снижают всасывание не только желчных кислот, но и витаминов, лекарственных препаратов, поэтому другие лекарства следует применять за час или через 3-4 часа после приема секвестрантов. Могут повысить уровень триглицеридов. В целом же препараты малотоксичны и могут быть добавлены к статинам при недостаточной эффективности последних.

Фибраты были одной из первых групп, использованных в практике гипохолестеринемических средств (хотя лучше снижают уровень не холестерина, а триглицеридов).

Нарушают синтез в печени ЛПОНП, соответственно снижается и уровень ЛПНП; повышают уровень ЛПВП. Имеется неблагоприятный опыт использования первого из них – клофибрата, который, снижая уровень холестерина, в то же время повышал общую смертность за счет учащения случаев желчнокаменной болезни и канцерогенного эффекта. В настоящее время используют безафибрат, ципрофибрат и гемфиброзил. Они значительно слабее статинов, используемая доза – около 1 г в сутки, снижение холестерина ЛПНП значительно менее выражено. Основное их применение (в частности, гемфиброзила) – высокая триглицеридемия с угрозой острого панкреатита. Могут вызвать аритмии, миопатии (с повышением активности КФК), боли в эпигастрии. Повышают риск кровотечений от антикоагулянтов.

Никотиновая кислота (за рубежом – в виде препарата «ниацин») снижает на 15-20% уровень ЛПНП, нарушая синтез апопротеинов. Заметно повышает уровень ЛПВП. Однако этот эффект наблюдается лишь от очень высоких доз (выше 2 г в сутки), в которых препарат оказывает выраженное токсическое действие: сосудистые реакции с чувством жара и зудом, гипергликемия, обострение язвенной болезни, симптоматика поражения печени, аритмогенный эффект.

Возможно поэтому на уровень общей летальности никотиновая кислота позитивно не влияет, а более 50% больных от ее приема вскоре отказываются. Главное

преимущество препарата – сравнительная дешевизна. Недостатки пытаются преодолеть созданием медленно высвобождающихся форм. В мировой практике используются ограниченно. В России предлагается «эндурацин», зарегистрированный как пищевая добавка – 2 г в сутки.

Появился препарат *никорандил* – сочетание нитрата и никотинамида, проявляющий свойства «открывателя» калиевых каналов, что снижает вход кальция в клетку и вследствие этого – мобилизацию кальция из внутриклеточных депо. Может быть эффективен (в дозах 5-30 мг 2-3 раза в день) при рефрактерности к нитратам и антикальциевым. Используется и при сердечной недостаточности.

Пробукол, эффективность которого связывают с антиоксидантным действием и восстановлением транспорта в клетки полиеновых жирных кислот, снижает не только уровень ЛПНП (примерно на 15% в дозе около 1 г в сутки), но и ЛПВП, что ограничивает его применение. Может вызвать аритмии, нарушения проводимости.

Препараты чеснока (алисат, KWA1 и ряд других) доказательного гипохолестеринемического и, тем более, клинического эффекта не проявили. Это же относится и к липостабилу, который, однако, может оказывать позитивное влияние на мембраны, в том числе эритроцитов.

L-карнитин (3 г в сутки в течение 8 недель) снижал уровень холестерина на 20% (у детей с гиперлипидемией). Клиническое значение этого факта пока не ясно.

Таким образом, основной группой препаратов для снижения уровня холестерина следует считать статины. Необходимо понимать, что все эти средства нужно применять регулярно и длительно, практически – пожизненно. При этом не следует опасаться «избыточного» снижения уровня холестерина, что ранее связывали с повышенным риском возникновения рака, самоубийств и т. п. При более тщательном изучении проблемы эти возможности были отвергнуты. В частности, в мозге содержание холестерина чрезвычайно стабильно, он обновляется за 77 лет. У вегетарианцев уровень холестерина очень низок, а общая смертность – в 2 раза ниже, чем в общей популяции.

Определение

Инфаркт миокарда — это острая форма ИБС, представляющая собой ишемический некроз сердца, возникающий вследствие острого несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и доставкой его по коронарным сосудам.

ИМ — более узкое понятие, чем некроз миокарда, поскольку некроз миокарда включает в себя и ИМ (ишемический коронарогенный некроз), и некоронарогенные некрозы миокарда (стероидные некрозы, токсические некрозы, аутоиммунные некрозы и др.).

Эпидемиология

ИМ — одно из наиболее часто встречающихся заболеваний в странах Запада. В США ежегодно регистрируется примерно 1,5 млн человек, перенесших ИМ.

При остром ИМ умирает около 36% заболевших, причем чуть более половины из них погибают до того, как попадают в стационар. Еще 15-20% больных, перенесших острую стадию ИМ, умирают в течение первого года. Причем риск повышенной смертности среди лиц, перенесших ИМ, даже через 10 лет после острого ИМ в 3,5 раза выше, чем у лиц такого же возраста, но без ИМ в анамнезе.

Этиология

ИМ возникает в результате окклюзии или субтотального стеноза коронарной артерии, вызванных тромбом, который образуется на поврежденной атеросклеротической бляшке или рядом с ней.

Изредка ИМ возникает в результате спазма или эмболии коронарной артерии у больных с непораженными или минимально измененными коронарными артериями.

Патогенез

Ведущим патогенетическим механизмом ИМ является тромбоз пораженной атеросклерозом коронарной артерии. Тромб образуется в месте разрыва атеросклеротической бляшки. Вероятность разрыва бляшки зависит от ее расположения, размера, консистенции и со-

става липидного ядра, прочности фиброзной капсулы, а также выраженности местной воспалительной реакции и напряжения стенки сосуда. Непосредственными причинами повреждения оболочки бляшки являются механическое воздействие кровотока и ослабление фиброзной капсулы под влиянием протеолитических ферментов, выделяемых макрофагами. Содержимое бляшки характеризуется высокой тромбогенностью — его воздействие на кровь приводит к изменению функциональных свойств тромбоцитов и запуску коагуляционного каскада. Определенную роль в развитии ИМ играет спазм коронарной артерии в месте расположения поврежденной бляшки. В случаях, когда нарушение проходимости коронарной артерии вызывается ее спазмом и/или формированием тромбоцитарного агрегата (то есть является обратимым), развивается клиническая картина НС (предынфарктного состояния). Образование красного тромба, не полностью перекрывающего просвет сосуда, ведет к развитию ИМ без зубца Q. При полной тромботической окклюзии коронарной артерии формируется ИМ с зубцом Q.

Классификация

С точки зрения определения объема необходимой лекарственной терапии и оценки прогноза представляют интерес три классификации.

1. По глубине поражения (на основе данных электрокардиографического исследования — ЭКГ):
 - трансмуральный и крупноочаговый ИМ (с подъемом сегмента ST в первые часы заболевания и формированием зубца Q в последующем);
 - мелкоочаговый ИМ «не Q-инфаркт» (не сопровождающийся формированием зубца Q, а проявляющийся отрицательными зубцами T).
2. По клиническому течению:
 - неосложненный ИМ;
 - осложненный ИМ.
3. По локализации:
 - инфаркт левого желудочка:
 - передний,
 - заднедиафрагмальный (нижний),
 - инфаркт правого желудочка.

Клиническая картина

Чаще всего больные с острым ИМ жалуются на боль. У некоторых больных боль бывает настолько сильной, что они описывают ее как наиболее выраженную из болей, которые им когда-либо приходилось испытывать.

Боль тяжелая, сжимающая, разрывающая. Обычно возникает в глубине грудной клетки и по характеру напоминает обычные приступы стенокардии, однако боль более интенсивная и продолжительная.

В типичных случаях боль ощущается в центральной части грудной клетки и/или в области эпигастрия.

Примерно у 30% больных она иррадирует в верхние конечности, реже – в область живота, спины, захватывая нижнюю челюсть и шею. Боль может иррадиировать даже в область затылка, но никогда не иррадирует ниже пупка.

Боли сопровождаются часто слабостью, потливостью, тошнотой, рвотой, головокружением, возбуждением.

Длительность болевого приступа обычно превышает 30 мин., нередко он длится часами, мало уступая нитроглицерину и даже наркотикам.

Но боль при ИМ присутствует не всегда. Примерно у 15-20% острый ИМ протекает безболезненно и такие больные могут вообще не обращаться за медицинской помощью.

Чаще безболевым ИМ регистрируют у больных с сахарным диабетом, а так же у лиц преклонного возраста. У пожилых больных ИМ проявляется внезапно возникшей одышкой, которая может перейти в отек легких. В других случаях, ИМ, как болевой, так и безболевым, характеризуется внезапной потерей сознания, ощущением резкой слабости, возникновением аритмий, или просто необъяснимым резким снижением артериального давления.

Физикальное обследование

При общем осмотре у больных доминирует реакция на боль в грудной клетке: они беспокойны, возбуждены, пытаются снять боль, двигаясь в постели, корчась и вытягиваясь, пытаются вызвать отрыжку или даже рвоту.

Проводя параллель со стенокардией, необходимо подчеркнуть иное поведение больных: они стремятся занять неподвижное положение из-за боязни возникновения болей.

Кожные покровы у больных ИМ бледные, с холодным липким потом. Подчеркнем, что загрудинные боли, продолжающиеся более 30 мин., и наблюдаемая при этом потливость свидетельствуют о высокой вероятности острого ИМ.

У некоторых больных пульс и АД остаются в пределах нормы, однако у 25% больных с передним ИМ наблюдаются проявления гиперреактивности симпатической нервной системы в виде тахикардии и/или гипертонии. А у 50% больных с заднедиафрагмальным

(нижним) ИМ наблюдаются признаки повышенного тонуса парасимпатической нервной системы в виде брадикардии и/или гипотонии.

Область сердца визуально не изменена. Границы сердца перкуторно в пределах нормы при неосложненном ИМ. Аускультативно появляется физиологический 3 или 4-й тон сердца с ритмом галопа. Преходящий систолический шум на верхушке сердца возникает вследствие дисфункции сосочковых мышц, ведущей к митральной недостаточности.

У многих больных с трансмуральным ИМ временно выслушивается шум трения перикарда.

В первую неделю ИМ возможен подъем температуры тела до 38,0° С (но не выше).

Величина АД варьирует в широких пределах, у большинства больных с трансмуральным ИМ АД снижается на 10-15 мм рт. ст. от исходного уровня.

Параклинические данные

Диагноз ИМ подтверждают:

- неспецифические показатели тканевого некроза и воспалительной реакции;
- данные ЭКГ;
- результаты изменения уровня ферментов сыворотки крови.

1. Проявлением неспецифической реактивности организма в ответ на повреждение миокарда является полиморфно-клеточный лейкоцитоз, который возникает в течение нескольких часов после появления ангинозной боли, сохраняется в течение 3-7 суток, достигая значений $12-15 \times 10^9/\text{л}$; СОЭ повышается не так быстро, как число лейкоцитов в крови, достигая пика в течение 1-й недели и остается повышенной первые две недели.
2. Данные ЭКГ. При ИМ последовательно или одновременно происходят три основных патофизиологических процесса: ишемия миокарда, его повреждение и инфаркт.

ЭКГ-признаки этих процессов включают изменение зубца Т (ишемия), сегмента ST (повреждение), комплекса QRS (инфаркт). Наиболее ранним признаком ишемии миокарда можно рассматривать увеличение амплитуды и заострение зубца Т: он становится «сверхострым». Затем происходит его симметричная инверсия.

Характерным ЭКГ-признаком прогрессирующего трансмурального ИМ служит дугообразный подъем сегмента ST по типу «кошачей спинки» (или монофазной кривой). Сочетание ишемии и повреждение миокарда на ЭКГ вызывает подъем сегмента ST, за которым следует высокий острый зубец Т (на ранних стадиях) либо отрицательный зубец Т. Характерный признак ИМ – дискордантность смещения сегмента ST: в отведениях, расположенных над областью повреждения миокарда, сегмент ST смещается вниз от изоэлектрической линии.

Сегмент ST смещается вверх уже в первые часы ИМ, держится 3-5 дней, после чего он постепенно снижает-

ся до изоэлектрической линии с формированием глубокого отрицательного зубца Т. При обширных ИМ подъем сегмента ST может держаться до 2 недель.

Если же через 2 недели после острого ИМ сегмент ST дугообразно приподнят (застывшая монофазная кривая), то вероятнее всего формируется аневризма сердца.

Отрицательный зубец Т после того, как ST вернется на изолинию, может сохраняться в течение многих месяцев и лет.

Главным ЭКГ-признаком ИМ (некроза) является появление патологического зубца Q, деформированного комплекса QRS – при трансмуральных ИМ. Патологическими считаются зубцы Q, если они появляются в отведениях, в которых раньше отсутствовали, а также если они становятся широкими (более 20 мс) или очень глубокими (более 0,2 Мв).

Обычно патологический зубец Q появляется уже через несколько часов после возникновения ИМ, и затем может регистрироваться на протяжении всей жизни пациента. При этом зубец Q является самым стойким признаком перенесенного ИМ.

Таким образом, для ИМ характерны изменения зубца Т, сегмента ST и комплекса QRS; наблюдается определенная динамика, последовательность изменений, переход монофазной кривой в двухфазную.

При благоприятном течении ИМ наблюдается довольно быстрая (10-15 дней) динамика ЭКГ с формированием двухфазной кривой.

При неблагоприятном течении ИМ формирование двухфазной кривой задерживается, поэтому очень важно снимать ЭКГ повторно, в динамике и достаточно часто. Так, в первые дни болезни запись ЭКГ делают ежедневно.

Сопоставление ЭКГ в динамике позволяет судить о течении болезни, ходе процессов рубцевания, состоянии репаративных процессов.

Применение общепринятых 12 отведений позволяет осуществить топическую диагностику ИМ.

По локализации поражения различают инфаркты миокарда:

ИМ передней стенки:

- Переднесептальной области или передней части межжелудочковой перегородки: V_1 - V_2 или V_1 - V_3 .
- Передней стенки левого желудочка: V_3 и V_4 .
- Переднесептальной области и передней стенки левого желудочка: V_1 - V_4 .
- Боковой стенки левого желудочка: V_5 , V_6 , I, II, aVL.
- Переднебоковой ИМ: V_3 - V_6 , I, II, aVL.
- Области верхушки: V_4 .
- Обширный ИМ передней стенки левого желудочка (переднесептальной, передней и боковой): V_1 - V_6 , I, II, aVL.

ИМ задней стенки ЛЖ:

- Заднедиафрагмальный ИМ: III, aVF.

- Заднебазальный ИМ: по 12 стандартным отведениям ЭКГ не диагностируется (V_7 - V_9 -Dorsalis по Небу).

- Заднебоковой ИМ: III, aVF, V_5 - V_6 , I, II, aVL.

3. Изменение уровня ферментов сыворотки крови у больных с ИМ.

Некротизированный миокард выделяет в кровь большое количество ферментов, из которых в клинической практике используются:

- КФК присутствует в плазме в виде трех изоферментов: ММ, МВ, ВВ, которые соответственно присутствуют главным образом в мышцах, миокарде и головном мозге. Поэтому повышение активности МВ-фракции КФК в плазме 24-36 часов после начала боли в грудной клетке свидетельствует о развитии острого ИМ (чувствительность и специфичность превышает 95%). Активность МВ-КФК при ИМ повышается через 4 часа, достигает пика через 14 часов, возвращается к исходному через 87 часов. Предпочтение отдается количественному методу определения МВ-КФК;
- миоглобин – ранняя диагностика, диагностика реинфаркта. Повышается спустя 3 часа от начала ангинозного приступа, максимальное повышение через 6 часов, возвращается к исходному уровню через 20 часов;
- тропонины Т и I. Повышение содержания тропонинов Т и I в сыворотке крови происходит спустя 4,5-5 часов от начала ИМ и сохраняется до 8-10 дней (табл. 4)

Биомаркер	Время повышения, ч	Время максимального повышения, ч	Время возвращения к исходному уровню, ч
Тропонин Т	5 [3,5-8,1]	18 [12,8-75]	172 [147-296,3]
Тропонин I	4,5 [4-6,5]	19 [12,8-29,8]	168 [105-168]

Высокая специфичность тропонинов делает их особенно ценными в диагностике ИМ после электроимпульсной терапии, реанимационных мероприятий, хирургических вмешательств, поскольку КФК в подобных ситуациях существенно «реагирует» на повреждение скелетных мышц.

Другие параклинические методы

Для диагностики острого ИМ или для оценки его тяжести могут оказаться полезными радионуклеидные методы. Это сцинтиграфия миокарда с технеция-пирофосфатом. Метод информативен со 2 по 5 день от начала ИМ.

В оценке состояния больных ИМ может оказаться полезной двумерная ЭхоКГ: выявляет локальные (сегментарные) нарушения сократимости миокарда левого желудочка. ЭхоКГ не позволяет дифференцировать острый ИМ от хронических форм ИБС, тем не менее

диагностика аневризмы и тромбоэндокардита доступна для этого метода. Кроме того, ЭхоКГ позволяет выявить нарушение глобальной систолической функции левого желудочка в острой фазе ИМ (снижение фракции выброса).

Тактика лечения

Основные причины смерти больных ИМ – нарушение ритма сердца (вследствие электрической нестабильности миокарда) и сердечная недостаточность (вследствие насосной, механической слабости миокарда). Некроз при ИМ развивается в течение нескольких часов, поэтому раннее восстановление реперфузии миокарда с помощью тромболизиса или коронарной баллонной ангиопластики позволяет уменьшить зону ИМ и предупредить снижение сократительной функции левого желудочка. Широкомасштабные исследования показали, что введение тромболитиков уменьшает летальность, особенно когда лечение начинают в первые 4 часа.

I. Неотложные мероприятия

Основными задачами в начальном периоде лечения является устранение болевого синдрома, обеспечение ингаляции кислорода, выявление и устранение опасных для жизни осложнений ИМ, таких, как резкое падение АД, отек легких, желудочковые аритмии.

1. Устранение боли:

- прием нитроглицерина 0,4 мг под язык, трехкратно с интервалом 5 мин;
- морфин 1-4 мг в/в каждые 5-10 мин.

2. Ингаляции кислорода: через носовые канюли 2-4 л/мин.

II. Восстановление коронарного кровотока

1. Тромболитическая терапия:

- стрептокиназа 1,5 млн МЕ в/в за 60 мин.;
- тканевой активатор плазминогена (алтеплаза) 100 мг в/в за 3 часа (6 мг струйно, далее инфузия до 60 мг за 1 час и 40 мг за остальные 2 часа).

Противопоказания для тромболитической терапии:

- геморрагические заболевания;
- недавнее ЖКТ или урогенитальное кровотечение;
- АД больше 200/120 мм рт. ст.;
- нарушение мозгового кровообращения в анамнезе;
- недавняя травма черепа;
- хирургические операции не менее, чем за 2 недели до ИМ;
- длительные реанимационные мероприятия;
- беременность;
- подозрение на расслаивающуюся аневризму аорты;
- диабетическая геморрагическая ретинопатия;
- обострение тяжелого сопутствующего заболевания.

Показания для тромболитической терапии: ишемия миокарда, сохраняющаяся более 30 мин., что проявляется подъемом интервала ST выше изолинии на 0,1 Мв по крайней мере в 2 отведениях ЭКГ при ниж-

ней, передней, боковой локализации ИМ или депрессией ST в правых грудных отведениях при ИМ задней стенки левого желудочка. Оптимальный срок введения тромболитиков – 4-6 часов от начала ангинозного приступа. Иногда тромболитическая терапия целесообразна и в более поздние сроки, если на фоне лечения нитроглицерином остается подъем сегмента ST, отсутствуют патологические зубцы Q или сохраняется болевой синдром.

2. Дополнительная терапия:

- гепарин – в/в струйно 5000 МЕ, далее 1000 МЕ/час в/в капельно либо 12 500 МЕ подкожно 2 раза в сутки;
- аспирин 325 мг 1 раз в сутки;
- β-адреноблокаторы.

3. Коронарная баллонная ангиопластика.

4. Аортокоронарное шунтирование (АКШ).

III. Другие способы уменьшения размеров ИМ

1. β-адреноблокаторы – высокоэффективны.
2. Антагонисты Ca^{2+} – неэффективны и даже вредны.
3. Нитроглицерин – эффективен.
4. Антикоагулянты и антиагреганты:
 - гепарин;
 - аспирин.

IV. Другие аспекты лечения

1. Общие мероприятия:

- госпитализация в отделение интенсивной терапии;
- мониторинг ЭКГ.

2. Седативная терапия – показана в первые дни.

3. Диета и наблюдение за функцией кишечника:

- 1200-1800 ккал;
- без холестерина;
- без соли;
- слабительные.

4. Профилактика сердечной недостаточности.

Раннее назначение капотена под контролем АД в небольших дозах (от 6,25 мг в сутки и выше) всем больным с острым ИМ или только тем больным с ИМ, у которых ФВ менее 40%.

V. Новые подходы к ведению больных с ИМ с подъемами сегмента ST (Европейского кардиологического общества, 2002)

1. Способы повышения эффективности тромболитической терапии

Повысить эффективность тромболитической терапии при ИМ (обеспечить более быстрое, полное и стойкое восстановление проходимости по коронарной артерии, кровоснабжающей зону ИМ) можно за счет использования более активного фибринолитика и совершенствования сопутствующего антитромботического лечения (Е. Antman). Так, тканевой активатор плазминогена (t-РА) считается более эффективным, чем стрептокиназа, а их общий недостаток состоит в необходимости достаточно длительной внутривенной инфузии.

Производные t-РА (ретеплаза, или r-РА; тенектеплаза, или TNK-tPA) равны ему по эффективности, но гораздо проще в использовании, так как их можно вводить болюсом. Кроме того, TNK-tPA представляется безопаснее t-РА, поскольку вызывает меньше крупных кровотечений.

t-РА или ретеплазу предлагается вводить вместе с НФГ. При этом подчеркивается, что для уменьшения риска геморрагических осложнений первая доза НФГ должна быть выбрана в соответствии с весом больного (болюс 60 ЕД/кг, но не более 4000 ЕД, затем инфузия с начальной скоростью 12 ЕД/кг/ч, но не более 1000 ЕД/ч, в течение 24-48 ч). Дозу НФГ необходимо корректировать в зависимости от достигнутых значений АЧТВ, которые должны составлять 50-70 с и определяться достаточно часто (через 3, 6, 12 и 24 ч после начала лечения).

Добавления гепарина к стрептокиназе не показано.

2. Способы ускорить реканализацию коронарной артерии, кровоснабжающей зону ИМ

Потенциально более раннее восстановление проходимости коронарной артерии при догоспитальном начале тромболитической терапии в сравнении с началом лечения после госпитализации сопровождалось достоверным снижением риска смерти на 17%.

Первичная ангиопластика рассматривается в качестве предпочтительного метода восстановления кровотока по коронарной артерии, кровоснабжающей зону ИМ, в случаях, если она может быть выполнена опытным коллективом в течение 90 мин после первого контакта больного с медицинским персоналом (время «от звонка до баллона»). Вместе с тем преимущество прямой ангиопластики/стентирования перед тромболитической терапией при ИМ может проявляться также в случаях, когда лечение начато не слишком рано (по крайней мере через несколько часов после появления симптомов заболевания).

Преодолеть ограничение механического подхода к реканализации коронарной артерии, связанное с задержкой начала лечения во время транспортировки больного (часто весьма существенного даже в развитых странах), может комбинированный подход, когда догоспитально проводится медикаментозное лечение, призванное восстановить проходимость коронарной артерии (например, вводится тромболитик), а затем, при поступлении в «инвазивный» стационар, выполняется коронарография с ангиопластикой/стентированием, если окклюзия все еще сохраняется (так называемая помогающая - facilitated - ангиопластика). Такой подход может оказаться эффективным в тех случаях, когда комбинированное лечение увеличивает частоту ранней реканализации коронарной артерии (до инвазивного вмешательства), не снижает эффективность последующего проведения прямой ангиопластики/стентирования, не увеличивает частоту осложнений процедуры, а риск кровотечений небольшой. К допол-

нительным средствам, потенциально способным улучшить результаты первичной ангиопластики при ИМ и у части больных способствовать реканализации коронарной артерии до инвазивного вмешательства, помимо половинной (или полной) дозы фибринолитика относится предварительное назначение аспирина, высокой дозы гепарина, внутривенное введение блокатора ГПР IIb/IIIa, использование клопидогреля, а также их сочетание.

3. Антитромботическое лечение больных, не подходящих для реперфузионной терапии

Оптимальный подход к антитромботическому лечению больных с ИМ, имевших в ранние сроки заболевания подъема сегмента ST на ЭКГ, но по каким-то причинам не подвергшихся тромболитической терапии или механической реканализации коронарной артерии, неясен. Доказательств целесообразности добавления к аспирину гепарина (или другого антитромбина), а также более активного антитромбоцитарного лечения в ранние сроки заболевания у этой категории больных нет.

4. Внутривенная инфузия солей магния в ранние сроки ИМ

На основании результатов исследования MAGIC и с учетом предшествующих данных был сделан вывод об отсутствии показаний к рутинному назначению магния у больных с ИМ (как и у больных с подозрением на острый ИМ) при любой степени риска неблагоприятного исхода. Однако введение магния, судя по всему, не вредит и он может продолжаться использоваться для возмещения дефицита электролитов и лечения определенных видов аритмий (в частности, желудочковой тахикардии типа «пируэт»). При этом поскольку большинство пациентов в исследовании MAGIC были включены в России, полученный результат имеет непосредственное отношение к практике лечения больных в нашей стране.

Осложнения инфаркта миокарда

Сердечная недостаточность (СН)

Недостаточность ЛЖ в остром периоде ИМ связана с плохим краткосрочным и долгосрочным прогнозом. Клиническими признаками СН являются одышка, III тон сердца и хрипы в легких, которые сначала отмечаются в базальных отделах, но затем могут распространяться на оба легочных поля. Необходимо иметь в виду, что значительный легочный застой может иметь место и без аускультативных признаков. Поэтому у всех больных в остром периоде ИМ следует повторно проводить аускультацию сердца и легких наряду с исследованием других жизненных функций.

Общие меры включают мониторинг аритмий, выявление электролитных нарушений, а также диагностику сопутствующих заболеваний, таких, как клапан-

ные дисфункции и болезни легких. Легочный застой можно выявить с помощью переносного рентгеновского аппарата. ЭхоКГ имеет важное значение в оценке функции ЛЖ и определении ее механизмов, таких как митральная регургитация, дефект МЖП, которые могут приводить к развитию СН. В некоторых случаях дополнительную информацию для лечения может дать коронароангиография.

Степень СН может быть определена по классификации, предложенной Killip.

Класс 1: отсутствие хрипов или III тона сердца.

Класс 2: хрипы в легких распространяются на 50% легочных полей или выслушивается III тон сердца.

Класс 3: хрипы распространяются больше чем на 50% легочных полей.

Класс 4: шок.

СН легкой и умеренной степени тяжести

Необходимо наладить ингаляцию кислорода через маску или интраназально. При этом требуется осторожность при наличии хронического заболевания легких.

При СН легкой и умеренной степени часто эффективны диуретики, такие как фуросемид (10-40 мг внутривенно медленно, при необходимости инъекцию следует повторять через 1-4 ч). При отсутствии должного эффекта показаны внутривенное введение нитроглицерина и/или оральные нитраты. Дозу следует титровать под контролем АД, чтобы избежать гипотензии. Назначение ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента (ИАКФ) возможно в последующие 24-48 ч при отсутствии гипотензии или почечной недостаточности.

Тяжелая СН

Кислород и петлевые диуретики назначают так, как описано выше. Если нет гипотензии, следует приступить к внутривенному введению нитроглицерина, начиная с дозы 0,25 мкг/кг в минуту и увеличивая скорость каждые 5 мин до снижения АД на 15 мм рт. ст. или до 90 мм рт. ст. Следует также рассмотреть возможность измерения давления легочной артерии, давления заклинивания легочной артерии и сердечного выброса с помощью плавающего мониторирующего катетера, добиваясь снижения давления заклинивания ниже 20 мм рт. ст. и повышения сердечного индекса выше 2 л/мин × м².

Инотропную терапию следует начинать при наличии гипотензии. Если преобладают признаки почечной гипоперфузии, рекомендуется внутривенное введение допамина в дозе 2,5-5,0 мкг/кг в 1 мин. При преобладании легочного застоя следует вводить добутамин в начальной дозе 2,5 мкг/кг в 1 мин. Дозу можно увеличивать каждые 5-10 мин до 10 мкг/кг в 1 мин или до достижения клинического улучшения. Возможно также применение ИАКФ и ингибиторов фосфодиэстеразы.

Следует контролировать газовый состав крови. Может быть показано длительное положительное давле-

ние на вдохе, если напряжение кислорода не удается поддержать на уровне выше 60 мм рт. ст. несмотря на ингаляцию 100% кислорода с помощью маски со скоростью 8-10 л/мин и адекватное применение бронходилататоров.

Кардиогенный шок (КШ). КШ – это снижение систолического АД ниже 90 мм рт. ст. в сочетании с признаками нарушения кровообращения, проявляющимися периферической вазоконстрикцией, снижением образования мочи (менее 20 мл/ч) и спутанностью или помутнением сознания.

Диагноз КШ ставится при исключении других возможных причин гипотензии, таких, как гиповолемия, вазовагальные реакции, электролитные нарушения, побочное действие лекарств или аритмия.

Кардиогенный шок

Несмотря на значительные успехи в лечении больных острым инфарктом миокарда (ИМ), которые позволили значительно снизить летальность при этом заболевании, кардиогенный шок (КШ) по-прежнему остается основной причиной смерти больных ИМ даже в так называемую «тромболитическую эру». Встречается КШ в среднем у 5-10% больных ИМ. КШ – это осложнение ИМ, связанное со снижением сердечного выброса при адекватном внутрисосудистом объеме, приводящее к гипоксии органов и тканей. Как правило, шок развивается у больных в результате серьезного нарушения функции левого желудочка в связи с существенным повреждением миокарда. На аутопсии у больных, погибших от КШ, размеры ИМ составляют от 40 до 70% массы миокарда левого желудочка. В отличие от истинного кардиогенного шока, встречаются варианты кардиогенного шока – аритмогенный, рефлекторный, шок при внутренних или наружных разрывах миокарда и шок при острой митральной регургитации вследствие острой дисфункции папиллярных мышц (при локализации инфаркта в области папиллярных мышц).

Критерии диагностики истинного кардиогенного шока:

- систолическое АД составляет менее 90 мм рт.ст. на протяжении 1 часа и более;
- признаки гипоперфузии – цианоз, холодные влажные кожные покровы, выраженная олигурия (мочеотделение менее 20 мл в час), застойная сердечная недостаточность, ментальные расстройства;
- частота сердечных сокращений выше 60 уд. в мин;
- гемодинамические признаки – давление заклинивания в легочной артерии более 18 мм рт. ст., сердечный индекс менее 2,2 л/мин/кв.м.

Стандартное лечение истинного кардиогенного шока

Больные ИМ, осложненным КШ, должны находиться в палате интенсивного наблюдения и требуют тщательного постоянного контроля за общим клиническим состоянием, уровнем кровяного АД – предпочтитель-

но прямым методом, используя, например, катетеризацию лучевой артерии; водным балансом – с обязательным измерением почасового диуреза, мониторингом ЭКГ. При возможности целесообразно контролировать параметры центральной гемодинамики с использованием катетера Swan-Ganz или хотя бы центрального венозного давления.

Общепринятая терапия КШ включает в себя оксигенотерапию. Кислород больные должны получать через интраназальные катетеры или маску, а в случаях грубых нарушений функции дыхания переводиться на искусственную вентиляцию легких. Как правило, больные нуждаются в терапии инотропными препаратами: в/в инфузия допамина со скоростью, необходимой для контроля уровня АД (в среднем она составляет 10-20 мкг/кг в мин); при недостаточной эффективности и высоком периферическом сопротивлении подключается инфузия добутамина 5-20 мкг/кг в мин. В последующем возможна замена одного из этих препаратов на норадреналин в возрастающих дозах от 0,5 до 30 мкг/кг в мин или адреналин. В ряде случаев эти препараты позволяют поддерживать кровяное давление на уровне не менее 100 мм рт. ст. При высоком давлении заполнения левого желудочка, как правило, назначаются диуретики. Применения нитропрепаратов и других периферических дилататоров следует избегать из-за их гипотензивного действия. КШ является абсолютным противопоказанием для применения β -блокаторов.

Стандартная медикаментозная терапия, как правило, оказывается либо неэффективной, либо дает кратковременный эффект, поэтому по современным представлениям изменить прогноз у больных с КШ могут следующие способы лечения:

Тромболитическая терапия

Чаще всего КШ развивается при тромботической окклюзии крупной субэпикардальной коронарной артерии, приводящей к повреждению миокарда и ишемическому некрозу. Тромболитическая терапия (ТЛТ) – один из современных способов лечения, позволяющий восстановить перфузию в очаге ишемии и спасти жизнеспособный (гибернированный) миокард. Применение тромболитиков при кардиогенном шоке может улучшить выживаемость у больных ИМ, а в некоторых случаях предупредить развитие этого осложнения. Однако использование только этого метода лечения вряд ли сможет существенно изменить существующую ситуацию. Связано это с тем, что низкое системное давление приводит к низкому перфузионному давлению в коронарных артериях и значительному снижению эффективности тромболитического.

Внутриаортальная баллонная контрапульсация

Внутриаортальная баллонная контрапульсация (ВАБК) применяется для того, чтобы стабилизировать состояние больных с КШ и повысить эффективность тромболитической терапии. Связано это с тем, что

ВАБК улучшает перфузию миокарда в диастолу, уменьшает систолическую постнагрузку и при этом не изменяет потребность миокарда в кислороде. Применение ВАБК при КШ позволяет не только стабилизировать состояние больных в период ее проведения, но и существенно улучшить эффективность тромболитической терапии и выживаемость больных.

Немедикаментозное восстановление коронарного кровотока

Возможности немедикаментозного восстановления кровотока при ИМ, осложненным КШ, в первую очередь с помощью первичной коронарной ангиопластики и экстренного проведения АКШ активно изучаются в последнее десятилетие. Известно, что при удачной первичной ангиопластике удается добиться более полного восстановления коронарного кровотока, меньшего диаметра резидуального стеноза и улучшения выживаемости больных с КШ.

Анализ эффективности агрессивного ведения больных ИМ с КШ показал, что результаты выживаемости больных оказались лучше в случаях ранней реваскуляризации. Например, в исследовании SHOCK среднее время от принятия решения до начала ангиопластики составило 0,9 часа, а до проведения операции на коронарных сосудах – 2,7 часа. Ранняя реваскуляризация у больных ИМ, осложненным КШ, приводит к восстановлению функции гибернированного («спящего») миокарда и позволяет добиться значительного снижения летальности у этих пациентов.

Метаболическая терапия

При окклюзии коронарной артерии происходят серьезные нарушения структуры и функций миокарда. Нарушения метаболизма миокарда, развивающиеся при продолжительной ишемии и системной гипотонии даже при восстановлении коронарного кровотока, могут препятствовать нормализации восстановления функции сердца. В связи с этим предпринимались многочисленные попытки восстановить метаболизм миокарда у больных с КШ с помощью целого ряда препаратов – глюкозо-инсулин-калиевая смесь, аденозин, блокаторы Na^+H^+ -каналов, L-карнитин. Предполагалось, что они помогут увеличить жизнеспособность ишемизированного миокарда. Несмотря на теоретические предпосылки, сегодня с позиций доказательной медицины не получено данных, которые позволили бы рекомендовать использование в клинической практике метаболических препаратов для лечения больных с КШ.

Новые подходы к лечению

Обнадеживающие результаты получены при использовании антиагрегантных препаратов последнего поколения – блокаторов IIb-IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов. Применение эптифибатиды в подгруппе больных с КШ в исследовании PURSUIT (2001 г.) у больных с острыми коронарными синдро-

мами без подъема сегмента ST привело к существенно-му увеличению выживаемости.

Лечение после выписки из стационара

Значительные нарушения сократительной способности миокарда у большинства выживших больных ИМ, осложненным КШ, сохраняются. Поэтому они нуждаются в тщательном медикаментозном контроле и активной терапии после выписки из стационара. Минимально возможная терапия, целью которой является уменьшение процессов ремоделирования миокарда и проявлений сердечной недостаточности (ингибиторы АПФ, диуретики, β -блокаторы и сердечные гликозиды), снижение риска тромбозов и тромбоэмболий (статины), должна использоваться лечащим врачом в отношении каждого пациента с учетом складывающейся клинической ситуации.

Разрыв сердца и митральная регургитация.

Разрыв свободной стенки левого желудочка

Это осложнение развивается у 1-3% больных, госпитализированных по поводу ОИМ. В 30-50% случаев разрыв происходит в первые сутки ОИМ и в 80-70% – в первые 2 нед.

Острый разрыв свободной стенки желудочка характеризуется сердечно-сосудистым коллапсом с электро-механической диссоциацией, т.е. продолжающейся электрической активностью при отсутствии сердечного выброса и пульса. Фатальный исход наступает в течение нескольких минут и его не удается обратить посредством стандартной сердечно-легочной реанимации. Лишь очень редко удается выполнить хирургическое вмешательство.

Подострый разрыв свободной стенки желудочка. Примерно в 25% случаев небольшие количества крови достигают полости перикарда и вызывают прогрессирующее нарушение гемодинамики. Клиническая картина может симулировать развитие повторного ИМ, так как возникают боль, новый подъем сегмента ST, однако чаще развивается внезапное нарушение гемодинамики с транзиторной или стойкой гипотензией. Появляются классические признаки тампонады сердца, наличие которой можно подтвердить с помощью ЭхоКГ. Необходимо немедленное хирургическое вмешательство независимо от клинического состояния больного, поскольку в большинстве случаев клиническая ситуация резко ухудшается. Оперативное вмешательство выполняют с помощью бесшовной техники, описанной J.Padro и соавт., без подключения больного к аппарату искусственного кровообращения.

Дефект межжелудочковой перегородки

Дефект МЖП развивается в остром периоде у 1-2% всех ИМ. Без хирургического вмешательства смертность составляет 54% в первую неделю и 92% в первый год. Диагноз, впервые заподозренный по появлению гром-

кого систолического шума в сочетании с тяжелым клиническим ухудшением, лучше всего подтверждается с помощью ЭхоКГ и/или посредством определения концентрации кислорода в правом желудочке (повышена). Шум может быть мягким или отсутствовать. Некоторое улучшение при отсутствии КШ возможно при внутривенной инфузии нитроглицерина, но наиболее эффективной является внутриаортальная баллонная контрпульсация, служащая для поддержания кровообращения при подготовке к операции. Единственный шанс выжить при дефекте МЖП на фоне большого постинфарктного кардиосклероза и КШ больному дает оперативное вмешательство. Основной целью раннего хирургического вмешательства является надежное ушивание дефекта с помощью заплаты. Перед операцией желательно провести коронарографию, при условии, что она не ухудшит гемодинамику и не вызовет значительную отсрочку операции. При необходимости устанавливают обходные шунты. Предвестниками плохого исхода являются КШ, задняя локализация ИМ, дисфункция правого желудочка, пожилой возраст и длительная отсрочка оперативного лечения. Госпитальная смертность после операции составляет 25-60%, и у 95% выживших наблюдается СН I-II класса по NYHA.

Митральная регургитация

В большинстве случаев митральная регургитация после ИМ мягкая и носит транзиторный характер. Однако у небольшого числа больных значительная острая регургитация является катастрофическим осложнением, которое требует быстрой диагностики и хирургического лечения. Встречаемость умеренно тяжелой или тяжелой митральной регургитации составляет 4%, а смертность без хирургического лечения достигает 24%. Развитие митральной регургитации обычно связано со значительным сужением как правой, так и левой огибающих коронарных артерий с повреждением заднемедиальной папиллярной мышцы.

Неотложное хирургическое лечение необходимо при развитии КШ или отека легких. При подготовке к операции возможно установление внутриаортальной баллонной контрпульсации. Если позволяет состояние больного, возможно выполнение коронароангиографии. При застойной СН можно попробовать провести первичную катетеризацию и реперфузию окклюзированной артерии с помощью тромболиза или ЧТКА.

Замена клапана является процедурой выбора при дисфункции папиллярной мышцы или ее разрыве, хотя у отдельных больных возможно «поремонтировать» старый клапан. При обструкции крупного сосуда показана реваскуляризация.

Аритмии и нарушения проводимости

Аритмии и нарушения проводимости в ранние часы ИМ встречаются чрезвычайно часто. В некоторых случаях, таких, как желудочковая тахикардия (ЖТ) или

фибрилляция желудочков (ФЖ), они угрожают жизни и требуют немедленной коррекции. Часто аритмии сами по себе не являются угрожающими для жизни, но свидетельствуют о серьезных нарушениях (таких, как продолжающаяся ишемия, гиперактивность вагуса или электролитные нарушения), требующих коррекции. Необходимость лечения аритмий и его неотложность зависят в основном от гемодинамических последствий нарушений ритма.

Желудочковые аритмии

Желудочковые эктопические ритмы. Желудочковые эктопические сокращения встречаются почти у всех больных в первый день ОИМ, наиболее часты сложные аритмии (политопные комплексы, короткие пробежки или феномен R-on-T). Их значение как предвестников ФЖ спорно. ФЖ может развиваться настолько быстро, что невозможно предпринять какие-либо профилактические меры, но нередко при наличии этих предвестников серьезные аритмии не возникают.

Желудочковая тахикардия. Короткие пробежки ЖТ могут хорошо переноситься и не требуют лечения. Более продолжительные эпизоды могут вызвать гипотонию и СН. Средством выбора является лигнокаин, но могут быть эффективны и другие антиаритмические препараты. В качестве первичной дозы внутривенно вводят 1 мг лигнокаина на 1 кг массы тела больного, далее половину этой дозы вводят повторно каждые 8-10 мин, максимальная доза составляет до 4 мг/кг. Можно проводить внутривенную инфузию для предотвращения рецидива. Электроимпульсная терапия (ЭИТ) показана, если ЖТ сопровождается нарушениями гемодинамики.

Важно отличать истинную ЖТ от ускоренного идиовентрикулярного ритма, обычно безопасного последствия реперфузии, когда частота желудочковых сокращений не превышает 120 в 1 мин.

Фибрилляция желудочков. Необходима немедленная дефибрилляция. Если дефибриллятор не подготовлен, необходимо нанести удар кулаком на область сердца.

Наджелудочковые аритмии

Трепетание предсердий развивается в 15-20% случаев ИМ, часто на фоне тяжелого повреждения ЛЖ и СН. Обычно оно купируется самостоятельно. Эпизоды могут длиться минуты – часы и часто рецидивируют. Во многих случаях частота желудочковых сокращений невелика, а аритмия хорошо переносится и не требует лечения. В других случаях, когда частый ритм способствует возникновению или прогрессированию СН, необходима быстрая коррекция. Применение дигоксина во многих случаях позволяет сни-

зить ЧСС, но для купирования аритмии более эффективен амиодарон. Можно применять ЭИТ, но только в крайних случаях, так как возможны частые рецидивы.

Другие наджелудочковые аритмии возникают редко и обычно купируются самостоятельно. Они могут отвечать на массаж каротидного синуса. При отсутствии противопоказаний эффективны β -блокаторы, но применение верапамила противопоказано. ЭИТ следует применять при плохой переносимости аритмии.

Синусовая брадикардия и блокада сердца

Синусовая брадикардия (СБ) часто встречается в первый час ИМ, особенно при его нижней локализации. В некоторых случаях развитие СБ связано с применением опиоидов. Она может сопровождаться развитием тяжелой гипотензии. В этих случаях следует назначать в вену атропин, начиная с дозы 0,3-0,5 мг и повторяя введение до общей дозы 1,5-2,0 мг. Далее в ходе течения ИМ СБ обычно является благоприятным признаком течения болезни и не требует специального лечения. В редких случаях она может сопровождаться гипотензией. При отсутствии реакции на атропин может потребоваться временная электрокардиостимуляция (ЭКС).

Атриовентрикулярная блокада (АВ-блокада) I степени не требует лечения.

АВ-блокада II степени 1-го типа (Wenkebach) обычно развивается при нижнем ИМ и редко вызывает серьезные гемодинамические нарушения. При их возникновении сначала следует назначить атропин, при отсутствии эффекта показана ЭКС.

АВ-блокада II степени 2-го типа (Mobitz) и полная АВ-блокада являются показаниями для постановки электрода для ЭКС. Стимуляцию следует проводить в тех случаях, когда медленный ритм сердца является причиной гипотонии или СН. При тяжелом нарушении гемодинамики необходимо предпочесть последовательную стимуляцию предсердий и желудочков.

Асистолия может развиваться после АВ-блокады, би- или трифасцикулярной блокады или ЭИТ. Если внутрикардиальный электрод к этому моменту установлен, необходимо попытаться произвести ЭКС. В противном случае следует начинать непрямой массаж сердца, прибегнуть к искусственной вентиляции легких и наружной стимуляции.

Трансвенозный электрод для ЭКС следует устанавливать при наличии прогрессирующей АВ-блокады, при развитии би- или трифасцикулярной блокады. Многие кардиологи предпочитают подключичный доступ, но его следует избегать при проведении тромболизиса или применении антикоагулянтов. В этих случаях следует использовать альтернативные способы постановки электрода.

Определение

Острый коронарный синдром (ОКС) – вариант течения ИБС, включающий инфаркт миокарда (ИМ) без зубца Q и нестабильную стенокардию, характеризуется значительно возросшей, по сравнению с периодом стабильной стенокардии, вероятностью развития крупноочагового ИМ, внезапной смерти и качественными изменениями характера приступов стенокардии, прежде всего возникновением приступов стенокардии покоя.

Термин ОКС появился в середине 80-х годов из-за сложности дифференциальной диагностики ишемических изменений при осторазвивающихся состояниях у больных ИБС. Сегодня правомочность объединения этих состояний в единый синдром подтверждена уточненными данными об их патогенезе, диагностике и методах лечения. В последнее время появился еще один термин – ОКС без стойких подъемов сегмента ST, который включает в себя нестабильную стенокардию и инфаркт миокарда, не сопровождающиеся подъемами сегмента ST. По образному выражению Е. Е. Гогина (2001) «ОКС – наиболее драматичная стадия течения ИБС, ... рывок от ишемии (стенокардии) к некрозу (инфаркту миокарда)».

Патогенез

Исходно в основе ОКС лежит нарушение целостности эндотелия с появлением надрыва или разрыва и кровоизлиянием в бляшку, с последующим возникновением тромба, который не полностью обтурирует просвет коронарной артерии.

Известно, что выраженность ишемии миокарда зависит от степени сужения или окклюзии коронарной артерии, а также ее длительности. Для НС чаще характерен пристеночный, неокклюзирующий тромбоз, но, тем не менее, реально уменьшающий кровоток в бассейне пораженной артерии. Возможны преходящие эпизоды тромботической окклюзии длительностью 10-20 мин. Спазм, эндотелиальная дисфункция могут ухудшать коронарный кровоток. При НС находят так-

же эмболии микроциркуляторного коронарного русла тромбоцитарными агрегатами, приводящие к микроскопическим участкам некроза миокарда. Тромбоцитарные агрегаты представляют собой скопления активных тромбоцитов с экспонированными IIb/IIIa рецепторами, способных адгезировать к лопнувшим бляшкам в системном кровотоке.

При ИМ без зубца Q ангиографическая картина близка к наблюдаемой при НС, внутрикоронарный тромб более устойчивый, периоды окклюзии более длительные (до 1 ч). У больных с ИМ без зубца Q кровоснабжение миокарда, расположенного дистальнее окклюзии, осуществляется за счет коллатералей. Принципиальное отличие больных с ИМ без зубца Q от больных с НС состоит в большей длительности обструкции коронарной артерии, что приводит к некрозу миокарда. В ограничении размеров ИМ играет роль спонтанный тромболизис, устранение спазма, наличие коллатералей.

ИМ с зубцом Q отличается развитием быстрой, полной и продолжительной (1 ч и более) окклюзии коронарной артерии. Коронарная артерия окклюдирована хорошо фиксированным, прочным коронарным тромбом. Исходу НС в ИМ несомненно способствует сниженный кровоток, создающий повышенную концентрацию тромбогенных факторов in situ. Среди механизмов внезапной коронарной смерти следует учитывать возможность возникновения фатальных ишемических нарушений ритма сердца, связанных с быстрым разрывом бляшки и развитием окклюдировующего тромбоза коронарной артерии.

Таким образом, в результате взаимодействия местных и системных факторов риска формируется тромб, величина и месторасположение которого определяют характер ОКС, т. е. развитие нестабильной стенокардии или ИМ без зубца Q, или ИМ с зубцом Q.

Клиническая картина

В настоящее время нет общепринятой точки зрения на то, что представляет собой нестабильная стенокардия как форма ИБС. В классификации ИБС, предложенной экспертами ВОЗ, она вообще не выделена. В различных работах в это понятие включают несколько

форм ИБС, в частности, впервые появившуюся стенокардию, прогрессирующую стенокардию, стенокардию покоя, предынфарктное состояние, послеинфарктную стенокардию и даже ИМ без зубца Q.

На основании клинических данных и данных ЭКГ во многих случаях не представляется возможным разделить нестабильную стенокардию и ИМ без зубца Q достаточно строго. Поэтому нередко решение такого вопроса носит субъективный характер. В конечном итоге может оказаться, что симптомы, первоначально расцененные как ОКС, не были проявлением обострения ИБС (табл. 1).

С другой стороны, известно, что около половины всех смертей при инфаркте миокарда происходит в течение первого часа после появления клинических симптомов. Это означает, что на практике даже при хорошо организованной экстренной помощи большинство смертей наступает до оказания врачебной помощи. Очевидно, что один из важнейших путей снижения летальности от инфаркта миокарда – госпитализация и проведение энергичного лечения нестабильной стенокардии (предынфарктного периода).

По данным большинства авторов, предынфарктное состояние (появление или нарастание приступов стенокардии) наблюдается у 70-80% больных инфарктом миокарда. Эти цифры заведомо неточны, так как не включают всех лиц, умерших еще до контакта с врачом (хотя

и в этих случаях некоторые данные могут быть получены при опросе родственников, соседей, сослуживцев).
Можно считать установленным, что предынфарктный период имеет место у большинства больных инфарктом миокарда и протекает в виде одного из клинических вариантов нестабильной стенокардии.

Клинические варианты нестабильной стенокардии:

1. Впервые возникшая стенокардия. Сюда же могут быть отнесены случаи, когда стенокардия возобновилась после длительного (месяцы, годы) перерыва, возникшего, например, после перенесенного инфаркта миокарда или после успешного аортокоронарного шунтирования.
2. Нарастание тяжести уже имевшейся стабильной стенокардии:
 - прогрессирующее снижение толерантности к физической нагрузке;
 - расширение зоны болей и их иррадиации;
 - появление стенокардии покоя;
 - удлинение продолжительности приступов;
 - ухудшение эффекта от приема нитроглицерина или прекращения нагрузки;
 - появление новых сопутствующих стенокардии симптомов: одышки, нарушений сердечного ритма, резкой слабости и т. д.

Таблица 1

Вероятность, что признаки и симптомы острого коронарного синдрома связаны с обострением ИБС: рекомендации Американской Коллегии Кардиологов/Американской Ассоциации Сердца

Показатель	Высокая вероятность (присутствие хотя бы 1 признака)	Промежуточная вероятность (отсутствие критериев высокой вероятности, но присутствие хотя бы 1 признака)	Низкая вероятность (отсутствие критериев высокой и промежуточной вероятности, но присутствие хотя бы 1 признака)
Анамнез	Боль в грудной клетке или левой руке, или дискомфорт как основной симптом, повторно возникающий до документированной стенокардии	Боль в грудной клетке или левой руке, или дискомфорт как основной симптом. Возраст > 70 лет. Мужской пол. Сахарный диабет	Возможные ишемические симптомы при отсутствии каких-либо характеристик промежуточной вероятности
Данные осмотра	Преходящий шум митральной регургитации, артериальная гипотензия, потливость, отек легких или хрипы в легких	Внесердечное поражение сосудов	Дискомфорт в грудной клетке воспроизводится при пальпации
ЭКГ	Вновь возникшие или предположительно вновь возникшие преходящие смещения сегмента ST ($\geq 0,05$ мВ) или инверсии зубца Т ($\geq 0,2$ мВ) наряду с симптомами обострения ИБС	Фиксированные зубцы Q Смещения сегмента ST или инверсии зубца Т могут быть вновь возникшими, но это не документировано	Сглаженность зубцов Т или их инверсия в отведениях с преобладающими зубцами R Нормальная ЭКГ
Маркеры некроза миокарда в крови	Повышенный уровень сердечных тропонинов I, Т или МВ-фракции КФК	Нормальные	Нормальные

Формально для всех этих состояний установлен 4-недельный срок, после которого они уже не рассматриваются как нестабильная стенокардия. Условность такого срока очевидна, однако необходимо подчеркнуть: чем больше времени прошло от появления нестабильной стенокардии, тем больше шансов, что инфаркт миокарда не возникнет или окажется относительно небольшим по размерам. Соответственно больной, обратившийся к врачу по поводу впервые возникшей или явно прогрессирующей стенокардии давностью несколько часов или суток, потенциально намного более угрожаем в отношении возникновения инфаркта миокарда и/или внезапной смерти, чем больной с аналогичными жалобами, у которого давность нестабильной стенокардии составляет уже 2-3 нед.

Наиболее потенциально опасны среди всех вариантов нестабильной стенокардии быстро прогрессирующая – в течение часов и дней – стенокардия и появление тяжелых приступов, промежуточных между стенокардией и инфарктом миокарда.

Основная ошибка врача у постели больного в предынфарктном состоянии – недооценка опасности положения. Это нередко происходит в тех случаях, когда приступы стенокардии существенно не изменяются по тяжести, но не учитывается значение все нарастающей частоты приступов. Такому благодушию могут способствовать и сами больные, уверяющие врача, что «все обойдется», «ничего особенного не происходит».

При впервые возникшей стенокардии она иногда не распознается из-за атипичной локализации болей (обычно в местах иррадиации при отсутствии боли непосредственно за грудиной или вблизи от нее) или из-за непривычного для врача описания больным своих ощущений («изжога», «простуда заложила грудь» и т. п.). Как правило, таких ошибок легко избежать, если принять во внимание другие характерные признаки: обстоятельства появления и прекращения болей или неприятных ощущений, их продолжительность; в сомнительных случаях необходимо проверить реакцию на нитроглицерин.

Предынфарктное состояние может проявляться не только приступами стенокардии, но и возникновением (нарастанием) признаков сердечной недостаточности (сердечная астма), нарушениями ритма сердца, немотивированной слабостью. Все эти признаки чаще возникают не изолированно, а сопровождают предынфарктную стенокардию. Появляясь же самостоятельно, без усиления стенокардии, эти симптомы, если и привлекают внимание врача, не воспринимаются в качестве предынфарктного состояния. Исключением могут быть больные, у которых такие симптомы в прошлом предшествовали инфаркту миокарда.

Необходимо подчеркнуть, что нестабильная стенокардия не является, безусловно, синонимом предынфаркта, но правильная врачебная тактика существенно влияет на ее исход, снижая частоту возникновения инфаркта миокарда и внезапной смерти.

Физикальное обследование

Целью обследования являются:

- исключение внесердечных причин боли, заболеваний сердца не ишемического происхождения (перикардит, поражения клапанов), а также внесердечных причин, потенциально способствующих усилению ишемии (например, анемии);
- выявление сердечных причин, усиливающих (или вызывающих) ишемию миокарда (сердечная недостаточность, артериальная гипертония).

ЭКГ

ЭКГ покоя – основной метод оценки больных с ОКС. Регистрацию ЭКГ следует стремиться проводить во время симптомов и сравнивать с ЭКГ, зарегистрированной после их исчезновения. Желательно сравнение зарегистрированной ЭКГ со «старыми» (снятыми до настоящего обострения), особенно при наличии гипертрофии левого желудочка или предшествовавшего ИМ. Зубцы Q, указывающие на рубцы после инфарктов, высокоспецифичны для наличия выраженного коронарного атеросклероза, но не свидетельствуют о нестабильности в настоящий момент.

ЭКГ-признаки нестабильной КБС – смещения сегмента ST и изменения зубца T. Особенно велика вероятность наличия НС при сочетании соответствующей клинической картины с депрессиями сегмента ST, превышающими 1 мм в двух или более смежных отведениях, а также инверсией зубца T > 1 мм в отведениях с преобладающим зубцом R (последний признак менее специфичен). Глубокие симметричные инверсии зубца T в передних грудных отведениях часто свидетельствуют о выраженном проксимальном стенозе передней нисходящей ветви левой коронарной артерии. Неспецифические смещения сегмента ST и изменения зубца T, не превышающие по амплитуде 1 мм, менее информативны.

Полностью нормальная ЭКГ у больных с симптомами, заставляющими подозревать ОКС, не исключает его наличия. Однако, если во время сильной боли регистрируется нормальная ЭКГ, следует упорнее искать другие возможные причины жалоб больного.

Подъем сегмента ST указывает на трансмуральную ишемию миокарда вследствие окклюзии коронарной артерии. Стойкий подъем сегмента ST характерен для развивающегося ИМ. Преходящий подъем сегмента ST может быть отмечен при стенокардии Принцметала (вазоспастической стенокардии).

Лабораторные данные

Имеющиеся сегодня сведения об активности ферментов в крови (общая КФК, ее фракция MB, трансаминазы, лактатдегидрогеназа) из-за ограничений в специфичности и чувствительности их изменений трудно использовать при интерпретации полученных результатов при ОКС (табл. 2).

В настоящее время большое значение в диагностике повреждения миокарда приобретают новые марке-

ры – сердечные тропонины I и T (СТI и СТТ). Тропонин входит в состав тропонин-тропомиозинового комплекса, регулирующего сокращение поперечно-полосатых мышц. Тропонин состоит из 3 компонентов: тропонинов T, C, I. Каждый из тропонинов имеет сердечные и скелетные изоформы. Для диагностики повреждения миокарда сердечные изоформы могут использоваться только в том случае, если они значительно отличаются от скелетных. Это относится только к тропонинам T и I. Во многих исследованиях была доказана высокая кардиоспецифичность СТI. Он локализуется только в миокарде. Скелетные мышцы не выделяют СТI ни в процессе нормального функционирования, ни в ответ на какие-либо патологические воздействия. Повышенное содержание в крови СТI высокоспецифично для повреждения миокарда, что делает этот маркер очень важным для ранней и точной диагностики ОКС.

Повышение содержания тропонинов T и I в сыворотке крови происходит спустя 4,5-5 часов от начала ИМ и сохраняется до 8-10 дней.

Содержание СТI не повышается у больных с острыми или хроническими поражениями скелетных мышц и полимиозитом, после проведения электрической кардиоверсии у больных с нарушениями ритма сердца, у больных с хронической почечной недостаточностью. Для сравнения следует подчеркнуть, что в перечисленных случаях очень часто повышено содержание миоглобина, КФК, включая ее фракцию MB. Экстренная и точная диагностика ОКС у больных с болевым синдромом, поступающих в блоки интенсивного наблюдения, имеет значение как для выбора терапии, так и для определения сроков пребывания в них больных. По некоторым обобщенным данным, среди таких пациентов ИМ распознается примерно у 15%, а нестабильная стенокардия – у 30%. Диагностика этих состояний основывается на клинических симптомах, данных ЭКГ и результатах определения активности КФК и ее фракции MB, что очень часто приводит к длительному пребыванию больного, не требующего интенсивного наблюдения и лечения, на дорогостоящей койке. Кроме того, на основании результатов перечисленных диагностических исследований примерно у 4% больных ИМ не распознается.

В последние годы накоплены данные, показавшие, что определение повышенного содержания тропонинов I или T имеет высокое диагностическое значение, а также может использоваться для предсказания исходов (возникновения ИМ или летального исхода). Результаты исследований, оценивавших прогностическое значение сердечных тропонинов, показали, что СТI и СТТ являются независимыми предикторами неблагоприятного прогноза. Эти данные позволили сформулировать следующие рекомендации:

- во всех блоках интенсивного наблюдения должна быть обеспечена возможность экстренного определения содержания в крови одного из тропонинов;

- отрицательный результат в двух взятых в необходимое время (по срокам от начала боли) пробах крови позволяет в течение 4-6 часов решать вопрос о переводе больного из блока интенсивного наблюдения в кардиологическое или другое профильное отделение или о выписке из стационара вообще;
- положительный результат теста служит основанием для активного лечения больного с ОКС.

Лечение

Правильной врачебной тактикой является неотложная госпитализация больного с ОКС в кардиологическое отделение, имеющее все необходимое для проведения при надобности полного комплекса реанимационных мероприятий.

Больной в предынфарктном состоянии нуждается в экстренной госпитализации в специализированный стационар не меньше, чем больной с уже развившимся инфарктом миокарда. При неосложненном течении инфаркта миокарда больной, госпитализированный через несколько часов после приступа, т. е. переживший острейший период заболевания, имеет все основания надеяться на благоприятный исход.

Госпитализация больных в предынфарктном состоянии преследует такие цели:

- предотвращение инфаркта миокарда у части больных;
- уменьшение размеров инфаркта миокарда, если он все же возникнет, с помощью массивной медикаментозной терапии с внутривенным введением нитроглицерина, с применением прямых антикоагулянтов и дезагрегантов;
- начало тромболитической, антиаритмической и иной необходимой терапии при возникновении инфаркта миокарда в первые же минуты после начала приступа; практически лишь в такой ситуации возможна реанимация больных, у которых инфаркт миокарда в первые минуты (и в первые десятки минут) сопровождается первичной фибрилляцией желудочков, успешно устраняемой приблизительно в 3/4 случаев.

В действительности, за исключением ситуаций, потребовавших реанимационных мероприятий или хотя бы интенсивной терапии возникшего инфаркта миокарда, трудно оценить истинную эффективность госпитализации больных с нестабильной стенокардией, так как, во-первых, далеко не каждый из этих больных «обречен» на возникновение инфаркта миокарда (предынфарктное состояние не является синонимом нестабильной стенокардии и в отличие от последней на сегодняшний день обычно диагностируется лишь ретроспективно); во-вторых, чрезвычайно сложно провести рандомизированные проспективные исследования, которые продемонстрировали бы целесообразность госпитализации подобных больных в сопоставлении с конт-

рольной группой. Некоторые исследования В этом направлении дали обнадеживающие результаты.

К приведенным выше соображениям в пользу госпитализации больных с нестабильной стенокардией можно добавить, что их лечение в домашних условиях затрудняется необходимостью назначения относительно высоких доз основных антиангинальных препаратов, требующих постоянного врачебного контроля.

Современные подходы к лечению ОКС без стойких подъемов сегмента ST: рекомендации Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца и Европейского кардиологического общества (сентябрь, 2000 г.).

Вмешательства, рекомендуемые для раннего (острого) лечения ОКС без стойких подъемов сегмента ST.

1. Необходимо быстро начать антитромбоцитарное лечение. Средством первого выбора является ацетилсалициловая кислота (аспирин). Ее следует принимать неопределенно долго.
2. Производные тиенопиридина (тиклопидин или клопидогрель) следует использовать у больных, не способных принимать аспирин из-за гиперчувствительности или серьезных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.
3. К антитромбоцитарным препаратам (аспирину или производным тиенопиридина) следует добавить парентеральные антикоагулянты – внутривенная инфузия нефракционированного гепарина (НФГ) или подкожно инъекции низкомолекулярного гепарина (НМГ).
4. Блокаторы ГПР IIb/IIIa рекомендуется использовать в добавление к аспирину и внутривенной инфузии НФГ у больных с продолжающейся ишемией миокарда или другими признаками высокого риска неблагоприятных исходов, а также в случаях, когда планируется выполнение ЧРМ. Для этих целей одобрены эптифибатид и тирофибан.

Вмешательства, не рекомендуемые АКК/ААС

1. Внутривенная тромболитическая терапия у больных без остро возникших стойких элеваций сегмента ST, изолированного заднего ИМ или предположительно вновь возникшей блокады левой ножки пучка Гиса.

Новое в лечении больных с ОКС без подъема ST (Европейского кардиологического общества, 2002):

1. Раннее инвазивное лечение.

В настоящее время у больных с НС и ИМБПST, имеющих высокий риск неблагоприятных исходов (прежде всего депрессии сегмента ST на ЭКГ и/или повышенный уровень сердечных тропонинов при поступлении в стационар), рекомендуется рано выполнять коронарографию и, в соответствии с особенностями коронар-

ной анатомии, выбирать и осуществлять оптимальный способ реваскуляризации миокарда (ангиопластика/стентирование или шунтирование коронарных артерий).

В настоящее время есть 2 достаточно крупных клинических исследования с положительным результатом, в которых коронарография и реваскуляризация миокарда у больных с ИМБПST выполнялись после 24-48 ч лечения сочетанием аспирина и НМГ у больных с высоким и умеренным риском неблагоприятного течения заболевания.

Ранняя реваскуляризация миокарда неизбежно связана с повышенным риском смерти или возникновения ИМ во время госпитализации. Однако в дальнейшем этот ранний риск инвазивного лечения компенсируется (и перевешивается) более редким «спонтанным» возникновением неблагоприятных исходов.

2. Сочетание антитромботических препаратов при ОКС без стойких подъемов сегмента ST.

Положительное влияние на течение заболевания при добавлении клопидогреля к ацетилсалициловой кислоте (аспирину) проявляется очень рано – уже в первые 2 ч после приема внутрь нагрузочной дозы препарата (300 мг). К концу 1-х суток преимущество комбинированного лечения перед изолированным использованием аспирина стало достоверным [риск смерти, (ре)ИМ, инсульта или тяжелой ишемии миокарда уменьшился на 33%]. Это рано достигнутое преимущество сохранялось и через 1 нед., и через 1 мес, и в более поздние сроки после начала лечения. Все это говорит о важности раннего добавления клопидогреля к аспирину и необходимости первоначально принять более высокую («нагрузочную») дозу препарата. Очевидно также, что более позднее присоединение клопидогреля лишит больного раннего преимущества комбинированного лечения. Кроме того, важно, что в исследовании CURE в ранние сроки заболевания практически все больные наряду с аспирином получали гепарин (из них около половины НМГ); клопидогрель является дополнением к стандартному лечению НС и ИМБПST с доказанной эффективностью.

Предварительное лечение аспирином и клопидогрелем способно уменьшить частоту неблагоприятных исходов при последующем выполнении ангиопластики/стентирования коронарных артерий (исследование CURE PCI), причем преимущество комбинированного лечения сохранялось и при раннем выполнении вмешательства (в первые 72 ч после начала лечения). Оптимальной тактикой в данной ситуации представляется раннее добавление клопидогреля к аспирину, продолжение комбинированного лечения до ангиопластики/стентирования, во время нее и в последующем вплоть до 1 года. Дополнительное назначение клопидогреля практически не увеличивает риск кровотечений, связанный с внутривенным введением блокатора ГПР IIb/IIIa.

Функции сердца

1. **Функция автоматизма** – способность сердца вырабатывать электрические импульсы при отсутствии внешних раздражений. Функцией автоматизма обладают клетки синоатриального узла и проводящей системы сердца. Они называются клетками водителей ритма – пейсмеккеров. Сократительный миокард лишен функции автоматизма.

В норме максимальной автоматической активностью обладают клетки синоатриального узла, который вырабатывает импульсы с частотой 60-80 в мин. Это центр автоматизма первого порядка. Центр автоматизма второго порядка – нижняя часть атриовентрикулярного узла (40-60 импульсов в мин.). Центры автоматизма третьего порядка – нижняя часть пучка Гиса, его ножки и волокна Пуркинье (25-45 импульсов в мин.).

2. **Функция проводимости** – способность сердца проводить импульсы от места их возникновения до сократительного миокарда. В норме импульсы проводятся от синусового узла к мышце предсердий и желудочков. Наибольшей проводимостью обладает проводящая система сердца.

Строение проводящей системы сердца:

Проводящая система сердца начинается синусовым узлом (узел Киса-Флакка). Расположен он в верхней части правого предсердия между устьями полых вен. Длина – 10-20 мм, ширина – 3-5 мм. Он содержит Р-клетки и Т-клетки. Р-клетки – вырабатывают импульс. Т-клетки – проводят импульс от синусового узла к предсердиям. По предсердиям импульс распространяется по трем путям: передний путь (Бахмана); средний путь (Венкебаха); задний путь (Тореля). Вначале возбуждается правое предсердие, затем правое и левое, в конце – только левое предсердие. Скорость прохождения возбуждения по предсердиям – 1 м/с. Из предсердий импульс попадает в атриовентрикулярный узел (узел Ашоффа-Тавара). Он расположен в нижней части правого предсердия справа от межпредсердной перегородки рядом с устьем коронарного синуса, вдаваясь в пе-

регородку между предсердиями и желудочками. Длина – 5 мм, толщина – 2 мм. Два вида клеток – Р и Т.

На уровне АВ-узла волна возбуждения значительно задерживается, скорость проведения импульса – примерно 5 см/с. АВ-узел фильтрует подходящие к нему импульсы.

Нижняя часть АВ-узла, утончаясь, переходит в пучок Гиса. Его длина 20 мм, скорость проведения возбуждения – 1 м/с. Пучок Гиса разделяется на 2 ножки: правую и левую. Левая ножка пучка Гиса делится на переднюю и заднюю ветви. Скорость распространения возбуждения в ветвях и ножках пучка Гиса – 3-4 м/с.

Конечные разветвления правой и левой ножек пучка Гиса постепенно переходят в волокна Пуркинье. Они непосредственно связываются с сократительным миокардом желудочков, пронизывая всю мышцу сердца.

В миокарде желудочков волна возбуждения вначале охватывает межжелудочковую перегородку, затем распространяется на оба желудочка сердца. Возбуждение идет от эндокарда к эпикарду. При возбуждении миокарда создается электродвижущая сила, которая распространяется на поверхность человеческого тела и служит основой для регистрации ЭКГ.

3. **Возбудимость** – способность сердца возбуждаться под влиянием импульсов. Функцией возбудимости обладают клетки проводящей системы и сократительного миокарда.

4. **Сократимость** – способность сердца сокращаться под влиянием импульсов.

Электрокардиография позволяет изучать автоматизм, проводимость и возбудимость. О сократительной функции сердца судим косвенно.

Компоненты ЭКГ

Обычная ЭКГ представляет собой графическое изображение колебаний электрических потенциалов, снятых с поверхности тела. Изменения электрического потенциала в течение одного сердечного цикла, зарегистрированные на бумаге, имеют вид характерной кривой, которая состоит из нескольких отклонений, поднимающихся выше или опускающихся ниже основной (изо-

электрической) линии. Отклонения обозначаются как зубец Р, комплекс QRS и зубец Т.

1. Зубец Р отражает электрическую активность (или деполяризацию) предсердий – правого и левого. В норме зубец Р всегда положительный в I, II, V₃-V₆ отведениях, отрицательный – в отведении aVR. В других отведениях он может быть положительным, отрицательным или двухфазным. В норме его амплитуда ниже 0,25 мВ, продолжительность меньше 0,11 с.
2. Интервал PQ измеряется от начала зубца Р до начала желудочкового комплекса QRS – отражает время, необходимое для деполяризации предсердий и проведения импульса по АВ-узлу. Сегмент PR регистрирует физиологическое замедление передачи импульса из АВ-узла. Интервал PQ в норме 0,12-0,20 с и одинаков во всех циклах.
3. Желудочковый комплекс QRS – отражает деполяризацию желудочков. Ширина комплекса в норме – 0,06-0,08 с, до 0,10 с.
4. Сегмент «ST» отрезок между концом комплекса QRS и началом зубца Т. Соответствует периоду сердечного цикла, когда оба желудочка полностью охвачены возбуждением. Сегмент «ST» в норме расположен на изоэлектрической линии. Но он может быть несколько приподнятым или несколько сниженным.
5. Зубец Т отражает реполяризацию желудочков, т. е. прекращение деполяризации. Нормальный зубец Т направлен вверх в отведениях, в которых зубец R высокий, и направлен вниз, когда комплекс QRS в основном отрицательный.
6. Интервал QT электрическая систола желудочков (время, необходимое для деполяризации и реполяризации желудочков). В норме – 0,35-0,44 с.

Схема расшифровки ЭКГ

1. Анализ сердечного ритма и проводимости:
 - 1.1. Оценка регулярности сердечных сокращений.
 - 1.2. Подсчет числа сердечных сокращений.
 - 1.3. Определение источника возбуждения.
 - 1.4. Оценка функции проводимости.
2. Определение положения электрической оси сердца.
3. Анализ предсердного зубца Р.
4. Анализ желудочкового комплекса QRST:
 - 4.1. Анализ комплекса QRS.
 - 4.2. Анализ сегмента ST.
 - 4.3. Анализ зубца Т.
 - 4.4. Анализ интервала QT.
5. Электрокардиографическое заключение.

Классификация нарушений ритма и проводимости

1. Аритмии, обусловленные нарушением функции автоматизма синусового узла:
 - 1.1. Синусовая тахикардия.
 - 1.2. Синусовая брадикардия.
 - 1.3. Синдром слабости синусового узла.
 - 1.4. Синусовая аритмия.

- 1.5. Остановка синусового узла.
2. Эктопические комплексы или ритмы (нарушение функции возбудимости):
 - 2.1. Пассивные.
 - 2.2. Активные комплексы или ритмы:
 - 2.2.1. Экстрасистолия: предсердная; из атрио-вентрикулярного соединения; желудочковая.
 - 2.2.2. Пароксизмальная и непароксизмальная тахикардия: предсердная форма; из АВ-соединения; желудочковая форма.
 - 2.2.3. Мерцание и трепетание: мерцание предсердий; трепетание предсердий; мерцание и трепетание желудочков.
3. Нарушение функции проводимости:
 - 3.1. Блокады: внутрипредсердная блокада; атрио-вентрикулярная блокада; нарушение внутрижелудочковой проводимости.
 - 3.2. Синдром преждевременного возбуждения желудочков.

Характеристика отдельных форм аритмий

Синусовой тахикардией называется увеличение ЧСС от 90 до 150-180 в мин. при сохранении правильного синусового ритма. Обусловлена повышением автоматизма синусового узла.

Синусовой брадикардией называется уменьшение ЧСС до 59-40 в мин. при сохранении правильного синусового ритма. Обусловлена уменьшением автоматизма синусового узла.

Синусовой аритмией называется неправильный синусовый ритм, характеризующийся периодами постепенного учащения и урежения ритма. Чаще всего встречается синусовая дыхательная аритмия. ЭКГ-признаки синусовой (дыхательной) аритмии:

- колебания продолжительности интервалов R-R превышают 0,15 с. и связаны с фазами дыхания;
- сохранение всех ЭКГ-признаков синусового ритма (чередование зубца Р и комплекса QRST).

Активные эктопические комплексы или ритмы. Отдельные комплексы или ритмы, импульсы для которых исходят из очага, расположенного вне синусового узла, называются соответственно эктопическими комплексами или эктопическими ритмами. При активных эктопических комплексах или ритмах возбудимость эктопического очага повышена, он подавляет синусовый ритм и временно или постоянно становится водителем ритма сердца. К активным эктопическим комплексам или ритмам относится экстрасистолия и пароксизмальная и непароксизмальная тахикардия.

Экстрасистолы – это преждевременные возбуждения и сокращения всего сердца или его отделов, импульс для которых исходит из различных участков проводящей системы сердца. Импульсы для преждевременных сокращений сердца могут возникать в специали-

зированной ткани предсердий, АВ-соединения или в желудочках.

В зависимости от этого экстрасистолы делятся на следующие группы:

- предсердные экстрасистолы;
- экстрасистолы, исходящие из АВ-соединения;
- желудочковые экстрасистолы.

Расстояние от экстрасистолы до предшествующего нормального комплекса называется *интервалом сцепления*. Расстояние от экстрасистолы до следующего за ней нормального комплекса называется *компенсаторной паузой*. Экстрасистолы могут быть *монотопными* (исходят из одного эктопического очага) и *политопными* (обусловлены функционированием нескольких эктопических очагов).

Алгоритмия – правильное чередование экстрасистол и нормальных сокращений. При *бигеминии* после каждого нормального сокращения следует экстрасистола. О *тригеминии* говорят в тех случаях, когда экстрасистола следует после каждых двух нормальных сокращений или если после каждого нормального сокращения следует подряд две экстрасистолы. При *квадригеминии* экстрасистола следует после каждых трех нормальных сокращений или когда после каждого нормального сокращения следует подряд три экстрасистолы.

Предсердная экстрасистолия. Предсердные экстрасистолы – это преждевременные сокращения, импульс для которых исходит из левого или правого предсердия (рис. 1).

ЭКГ-признаки:

- преждевременное внеочередное появление зубца Р и следующего за ним комплекса QRST;
- деформация или изменение полярности зубца Р экстрасистолы;

- наличие неизмененного экстрасистолического желудочкового комплекса QRST, похожего по форме на нормальные комплексы QRST синусового происхождения;
- наличие после предсердной экстрасистолы неполной компенсаторной паузы.

Экстрасистолы из АВ-соединения (рис. 2).

ЭКГ-признаки:

- преждевременное внеочередное появление на ЭКГ неизмененного желудочкового комплекса QRS, похожего на остальные нормальные комплексы синусового происхождения;
- отрицательный зубец Р в отведениях II, III и aVF после комплекса QRS или слияние зубца Р с комплексом QRS;
- наличие неполной компенсаторной паузы.

Желудочковые экстрасистолы. Желудочковые экстрасистолы – это преждевременные сокращения под влиянием импульсов, которые исходят из различных участков внутрижелудочковой проводящей системы (рис. 3).

ЭКГ-признаки:

- преждевременное внеочередное появление на ЭКГ измененного желудочкового комплекса QRS;
- значительное расширение и деформация экстрасистолического комплекса QRS;
- отсутствие перед желудочковой экстрасистолой зубца Р;
- наличие в большинстве случаев после желудочковой экстрасистолы полной компенсаторной паузы.

Пароксизмальные тахикардии. Пароксизмальная тахикардия – это внезапно начинающийся и так же вне-



Рис. 1. Предсердная экстрасистолия

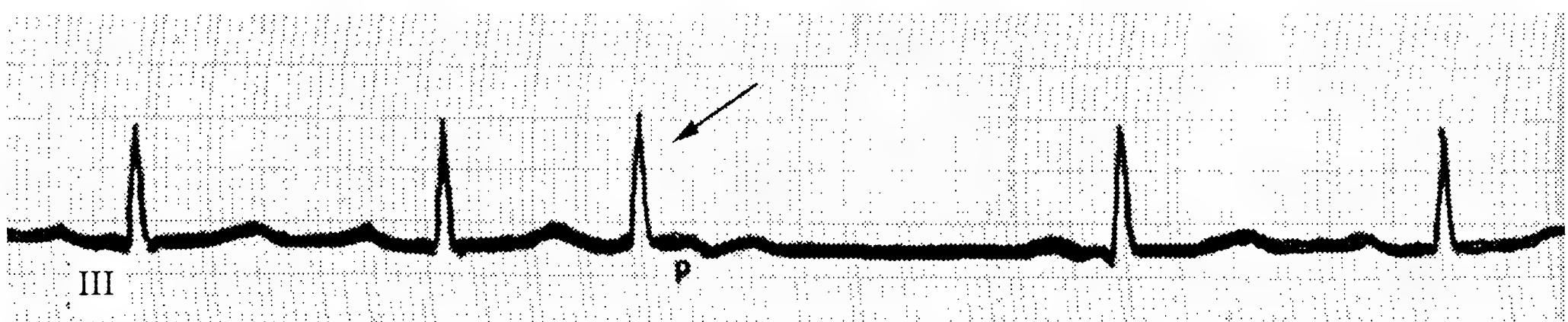


Рис. 2. Экстрасистолы из АВ-соединения

запно заканчивающийся приступ учащения сердечных сокращений до 140-250 в мин. при сохранении в большинстве случаев правильного регулярного ритма. Механизм возникновения:

- повышение автоматизма клеток проводящей системы сердца – эктопических центров 2 и 3-го порядка (реже);
- механизм повторного входа волны возбуждения (re-entry) – чаще.

Предсердная пароксизмальная тахикардия. Источник частой патологической импульсации расположен в предсердиях (рис. 4).

ЭКГ-признаки:

- внезапно начинающийся и так же внезапно заканчивающийся приступ учащения сердечных сокращений до 140-250 в мин. при сохранении правильного ритма;
- наличие перед каждым желудочковым комплексом QRS сниженного, деформированного, двухфазного или отрицательного зубца Р;
- нормальные неизменные желудочковые комплексы QRS, похожие на QRS, регистрировавшиеся до возникновения приступа пароксизмальной тахикардии.

Пароксизмальная тахикардия из АВ-соединения. Эктопический очаг расположен в области АВ-соединения (рис. 5).

ЭКГ-признаки:

- внезапно начинающийся и так же внезапно заканчивающийся приступ учащения сердечных сокращений до 140-220 в мин. при сохранении правильного ритма;

- наличие в отведениях 2, 3, аVF отрицательных зубцов Р, расположенных позади комплексов QRS или зубцы Р сливаются с комплексами QRS;
- нормальные неизменные (неуширенные и недеформированные) комплексы QRS, похожие на QRS до пароксизма тахикардии.

Желудочковая пароксизмальная тахикардия. Источник эктопических импульсов расположен в проводящей системе желудочков – пучке Гиса, ветвях пучка Гиса и волокнах Пуркинье (рис. 6).

ЭКГ-признаки:

- внезапно начинающийся и так же внезапно заканчивающийся приступ учащения сердечных сокращений до 140-220 в мин. при сохранении правильного ритма;
- деформация и расширение комплекса QRS более 0,12 с;
- наличие АВ-диссоциации – т. е. полного разобщения частого ритма желудочков (комплексов QRS) и нормального ритма предсердий (зубец Р) с изредка регистрирующимися одиночными нормальными неизменными комплексами QRS синусового происхождения.

Мерцание предсердий. Мерцание (фибрилляция) предсердий или мерцательная аритмия – это такое нарушение ритма сердца, при котором на протяжении всего сердечного цикла наблюдается частое (от 350 до 700 в мин.), беспорядочное, хаотичное возбуждение и сокращение отдельных групп мышечных волокон предсердий, каждая из которых фактически является теперь своеобразным эктопическим очагом импульсации.

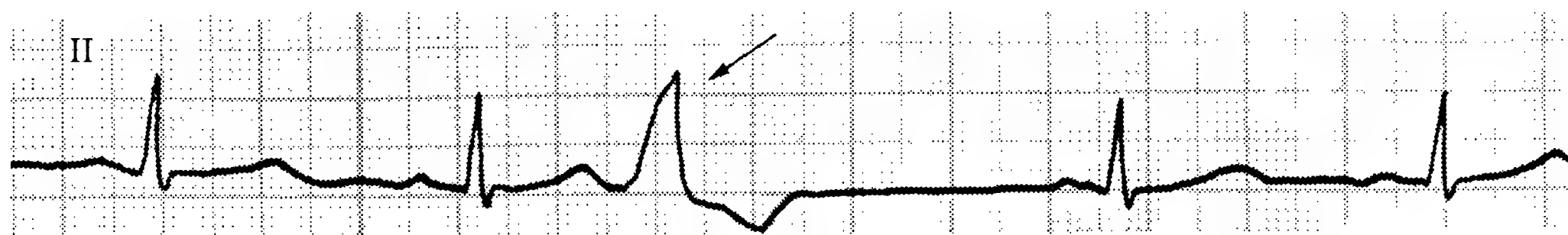


Рис. 3. Желудочковые экстрасистолы

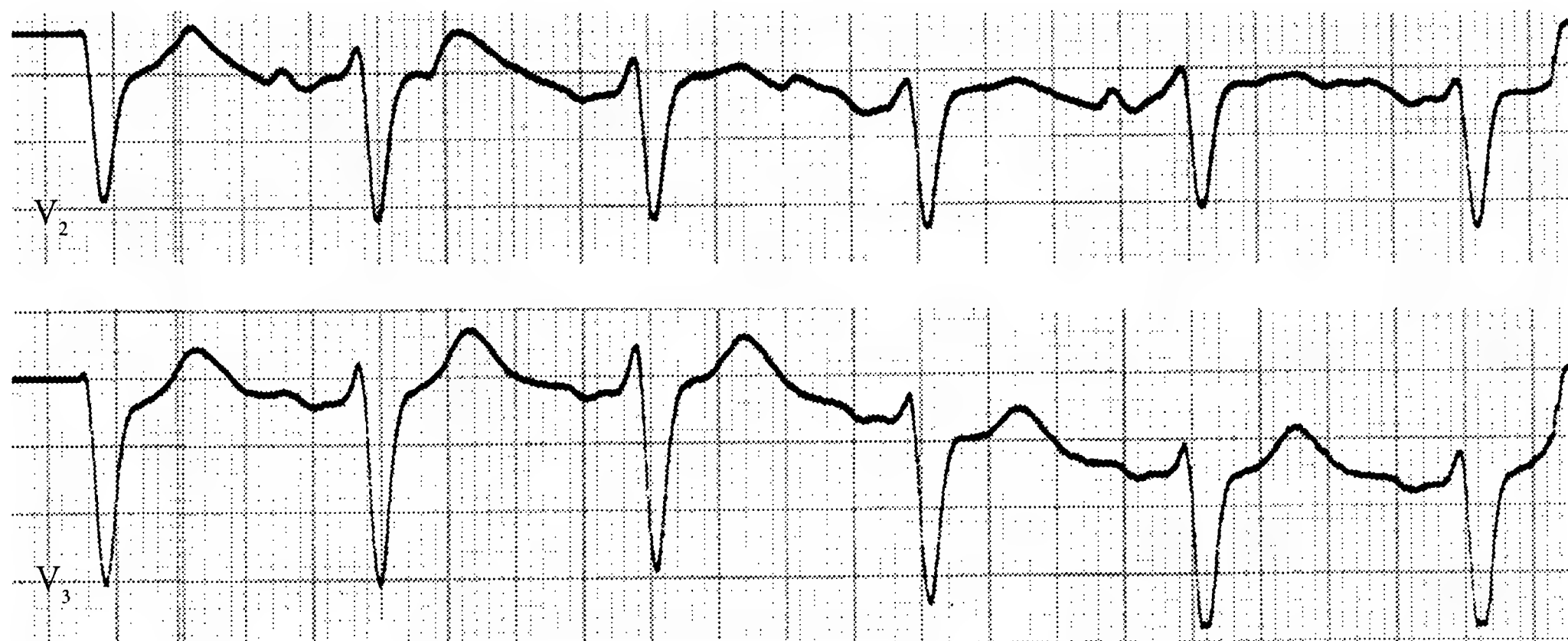


Рис. 4. Предсердная пароксизмальная тахикардия

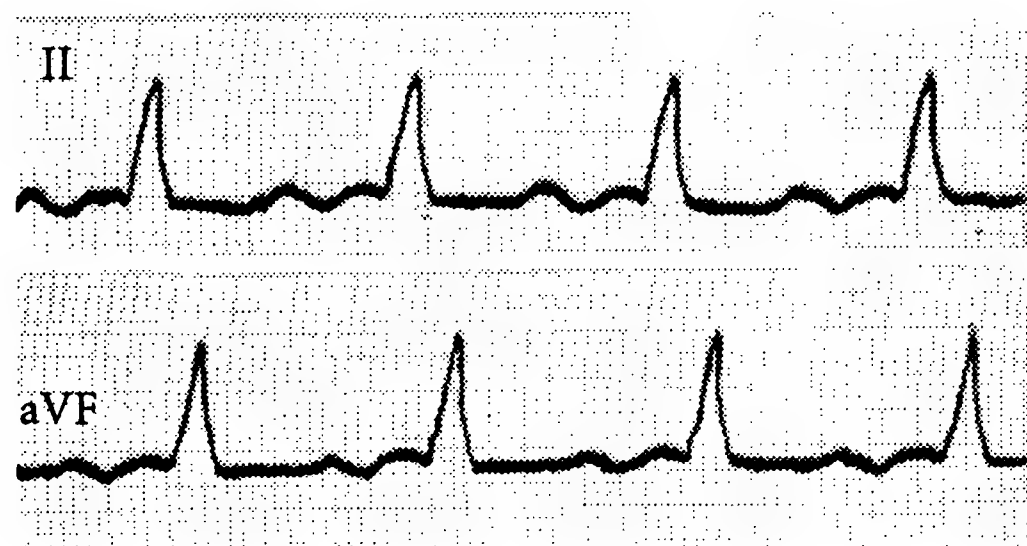


Рис. 5. Пароксизмальная тахикардия из АВ-соединения

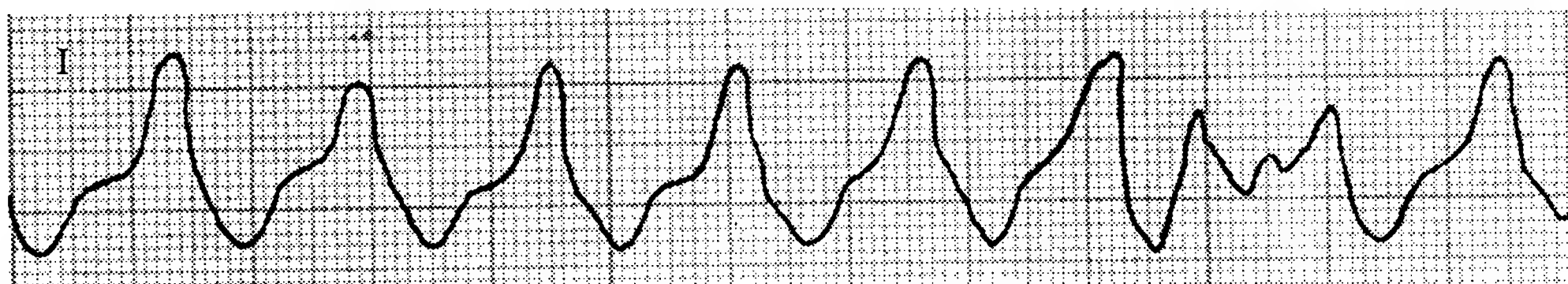


Рис. 6. Желудочковая пароксизмальная тахикардия



Рис. 7. Мерцание предсердий

При этом возбуждение и сокращение предсердия как единого целого отсутствует (рис. 7).

ЭКГ-признаки:

- отсутствие во всех ЭКГ-отведениях зубца Р;
- наличие на протяжении всего сердечного цикла беспорядочных волн f (волны мерцания предсердий), имеющих различную форму и амплитуду;
- нерегулярность желудочковых комплексов QRS – неправильный желудочковый ритм (различные по продолжительности интервалы R-R);
- наличие неизменных комплексов QRS (без деформации и неуширенных).

Трепетание предсердий. Трепетание предсердий – это значительное учащение сокращений предсердий (до 200-400 в мин.) при сохранении правильного регулярного предсердного ритма (рис. 8).

ЭКГ-признаки:

- наличие на ЭКГ частых (до 200-400 в минуту) регулярных, похожих друг на друга волн F (предсердные регулярные волны), имеющих характерную пилообразную форму;
- правильный регулярный желудочковый ритм с одинаковыми интервалами RR;
- наличие нормальных неизменных желудочковых комплексов, каждому из которых предшествует

ет определенное количество предсердных волн F (2:1, 3:1, 4:1 и т. д.).

Трепетание и мерцание желудочков. Трепетание желудочков – это частое (до 200-300 в мин.) ритмичное их возбуждение, обусловленное устойчивым круговым движением импульса (re-entry), локализованного в желудочках. Трепетание, как правило, переходит в мерцание желудочков. Мерцание (фибриляция) желудочков – столь же частое (до 200-500 в мин.), но беспорядочное, нерегулярное возбуждение и сокращение отдельных мышечных волокон желудочков (рис. 9).

ЭКГ-признаки:

- при трепетании желудочков на ЭКГ частые (до 200-300 в мин.) регулярные и одинаковые по форме и амплитуде волны трепетания, напоминающие синусоидную кривую;
- при мерцании (фибриляции) желудочков на ЭКГ регистрируются частые (до 200-500 в мин.), но нерегулярные волны, отличающиеся друг от друга различной формой и амплитудой.

Блокады сердца – замедление или полное прекращение проведения электрического импульса по какому-либо отделу проводящей системы сердца.

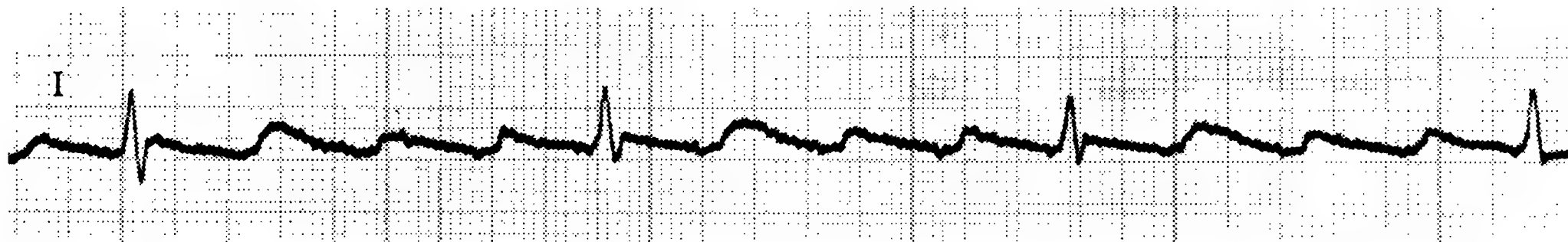


Рис. 8. Трепетание предсердий

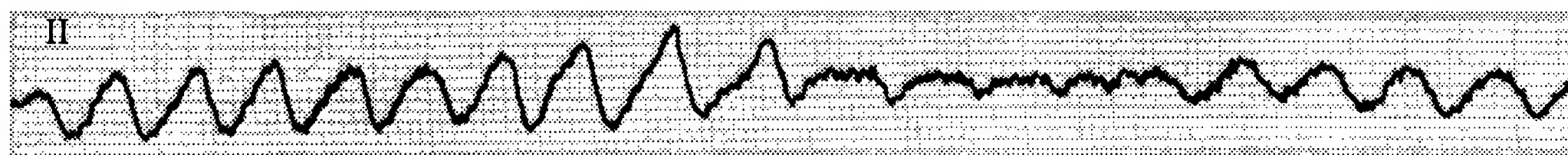


Рис. 9. Трепетание и мерцание желудочков

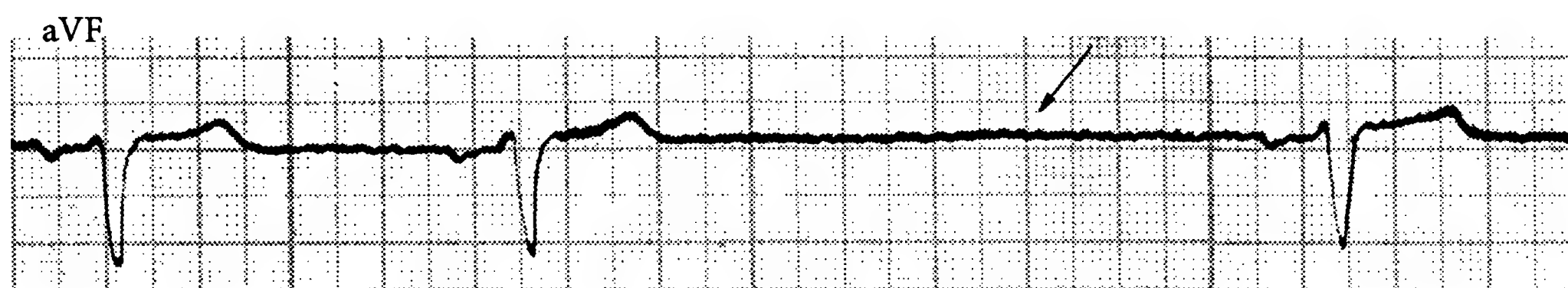


Рис. 10. Синоаурикулярная блокада

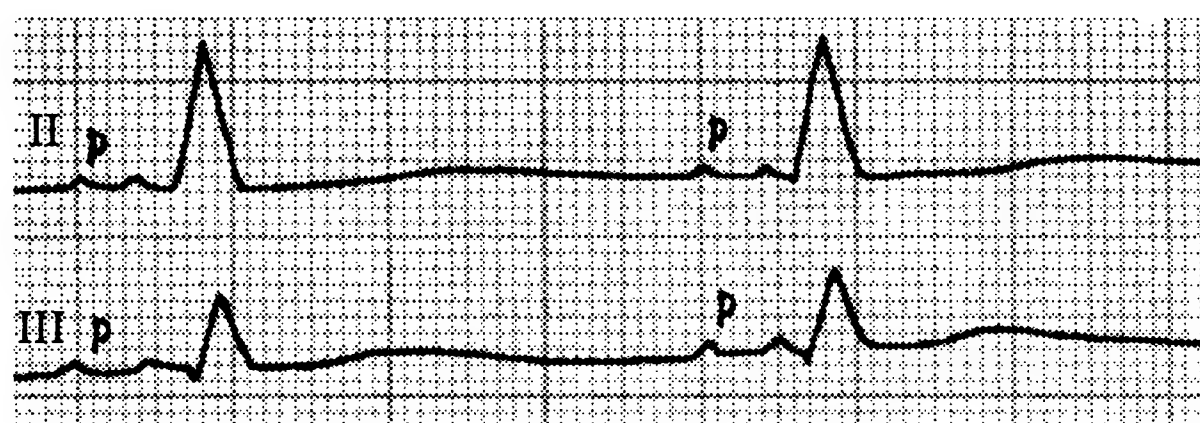


Рис. 11. Внутрипредсердная блокада

Синоаурикулярная блокада – это нарушение проведения электрического импульса от синусового узла к предсердиям (рис. 10).

ЭКГ-признаки:

- периодическое выпадение отдельных сердечных циклов (зубцов Р и комплексов QRST);
- увеличение паузы между соседними зубцами R-R в момент выпадения сердечного цикла в 2 раза.

Внутрипредсердная блокада – это нарушение проведения электрического импульса по проводящей системе предсердий (рис. 11).

ЭКГ-признаки:

- увеличение продолжительности зубца Р более 0,11 с;
- расщепление зубца Р.

Атриовентрикулярные блокады – это нарушение проведения электрического импульса от предсердий к желудочкам.

1. **АВ-блокада 1-й степени** – замедление предсердно-желудочковой проводимости, что на ЭКГ проявляется постоянным удлинением интервала PQ > 0,20 с (рис. 12);
2. **АВ-блокада 2-й степени** – характеризуется периодически возникающим прекращением проведения от-

дельных электрических импульсов от предсердий к желудочкам:

- 1-й тип (Мобитц 1) – периоды постепенного увеличения интервала PQ с последующим выпадением желудочкового комплекса – периоды Самойлова-Венкебаха (рис. 13).
 - 2-й тип (Мобитц 2) – выпадение отдельных желудочковых комплексов на фоне постоянного (нормального или удлинённого) интервала PQ (рис. 14).
 - 3-й тип – далеко зашедшая АВ-блокада 2-й степени – выпадает каждый второй или подряд 2 и более комплекса QRST (рис. 15).
3. **АВ-блокада 3-й степени** (полная АВ-блокада) – полное прекращение проведения импульса от предсердия к желудочкам, в результате чего предсердия и желудочки возбуждаются и сокращаются независимо друг от друга (рис. 16).

Блокада правой ножки пучка Гиса. Полностью прекращается проведение по правой ножке пучка Гиса. В результате правый желудочек и правая половина межжелудочковой перегородки возбуждаются необычным путем: волна деполяризации приходит с левого желудоч-



Рис. 12. АВ-блокада 1-й степени

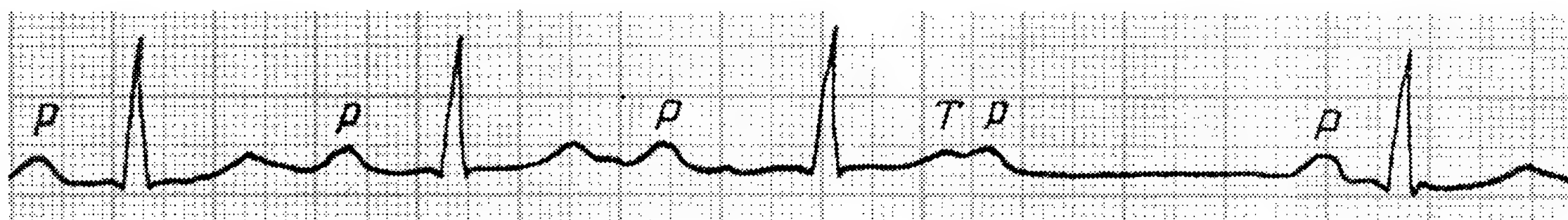


Рис. 13. АВ-блокада 2-й степени. 1-й тип (Мобитц 1)

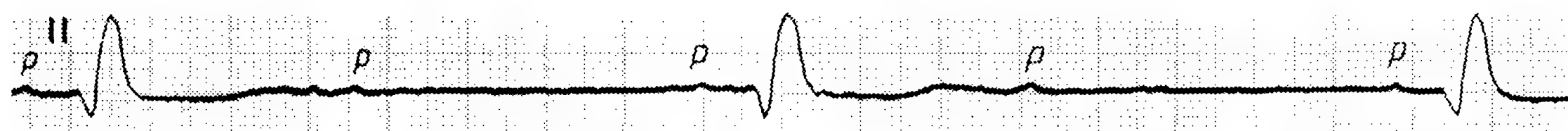


Рис. 14. АВ-блокада 2-й степени. 2-й тип (Мобитц 2)

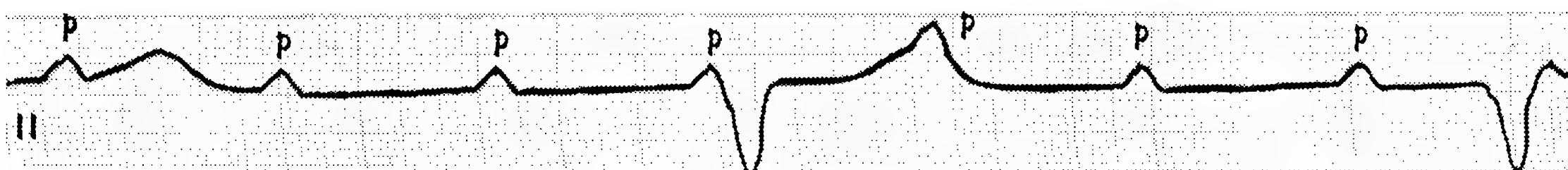


Рис. 15. АВ-блокада 3-й степени

ка и левой половины межжелудочковой перегородки, возбуждавшихся первыми. ЭКГ-признаки:

- наличие в правых грудных отведениях V_1 - V_2 комплексов QRS типа rSR, имеющих М-образный вид;
- наличие в левых грудных отведениях V_5 - V_6 уширенного зубца S;
- увеличение длительности комплекса QRS более 0,12 с;

Блокада левой ножки пучка Гиса

ЭКГ-признаки:

- наличие в левых грудных отведениях V_5 - V_6 уширенных деформированных комплексов типа R с расщепленной или широкой вершиной;
- наличие в правых грудных отведениях V_1 - V_2 уширенных деформированных комплексов QS или rS с расщепленной или широкой вершиной S;
- увеличение общей длительности комплекса QRS более 0,12 с;
- отклонение электрической оси сердца влево (непостоянный признак).

Блокада левой передней ножки пучка Гиса

ЭКГ-признаки:

- резкое отклонение электрической оси сердца влево (угол $\alpha \leq -30^\circ$);
- QRS в отведениях I, aVL типа qR, в отведениях III, aVR, II типа rS;

- общая длительность комплекса QRS – 0,08-0,11с.

Блокада левой задней ножки пучка Гиса

ЭКГ-признаки:

- резкое отклонение электрической оси вправо (угол $\alpha \geq +120^\circ$);
- форма комплекса QRS в отведениях I и aVL типа rS, и в отведениях III, aVF типа qR;
- продолжительность комплекса QRS в пределах 0,08-0,11 с.

Синдромы преждевременного возбуждения желудочков

1. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW) – электрический импульс проводится по пучкам Кента на базальную часть желудочка. ЭКГ-признаки:
 - укорочение PQ < 0,12 с;
 - наличие в составе комплекса QRS дополнительной волны возбуждения – Д-волны;
 - небольшая деформация и увеличение продолжительности комплекса QRS до 0,11-0,15 с;
 - дискордантное комплексу QRS смещение сегмента ST и изменение полярности зубца Т (непостоянные признаки).
2. Синдром CLC (Clerk, Levy, Critesco) – электрические волны проводятся по пучку Джеймса и далее по нормальному пути: пучок Гиса и т. д. ЭКГ-признаки:

- укорочение интервала PQ < 0,12 с;
- нормальные комплексы QRS без деформации и Д-волны.

Антиаритмическая терапия

Классификация антиаритмических препаратов

В настоящее время используется классификация антиаритмических препаратов Воген-Вильямса (Vaughan-Williams E. M.), подразделяющая антиаритмики на 4 класса:

1. **Класс I** – мембраностабилизирующие средства (хинидиноподобные, блокаторы Na⁺-каналов). Лекарственные средства класса I дополнительно подразделяют в зависимости от длительности воздействия на натриевые каналы, и, соответственно, на деполяризацию (фазу 0):
 - 1.1. Средства класса Ia – действие промежуточной продолжительности.
 - 1.2. Средства класса Ib – оказывают кратковременное действие.
 - 1.3. Средства класса Ic – оказывают действие максимальной продолжительности.
2. **Класс II** – β-адреноблокаторы – подавляют автоматизм, увеличивают рефрактерность АВ-узла, уменьшают скорость проведения;
3. **Класс III** – ингибиторы калиевых каналов – мощные препараты, увеличивающие продолжительность потенциала действия и реполяризации, в меньшей степени снижают проводимость;
4. **Класс IV** – блокаторы кальциевых (медленных) каналов уменьшают скорость проведения импульса и увеличивают рефрактерность в тканях с медленными потенциалами действия.

Препараты I класса

Эти лекарственные вещества связываются с натриевыми каналами и препятствуют входу ионов Na в клетку во время фазы 0 (деполяризации) потенциала действия, что приводит к уменьшению скорости проведения. Они снижают максимальную скорость деполяризации, повышают порог возбудимости, замедляют проводимость по пучку Гисса и волокнам Пуркинье, замедляют восстановление реактивности мембран кардиомиоцитов.

1. Класс Ia – хинидин, прокаинамид, дизопирамид, морицизин.

Клиническое применение:

- Подавление предсердной и желудочковой тахикардии – препараты класса Ia эффективны как в отношении предсердной, так и в отношении желудочковой экстрасистолии, в том числе и в отношении сложных желудочковых аритмий.
- Лечение бессимптомной желудочковой экстрасистолии с целью предотвращения устойчивой желудочковой тахикардии или фибрилляции желу-

дочков не рекомендуется. Более того, препараты Ia класса могут способствовать возникновению устойчивых желудочковых аритмий.

- Все средства класса Ia примерно одинаково эффективны для восстановления синусового ритма при мерцательной аритмии и трепетании предсердий и для сохранения синусового ритма после кардиоверсии.
- Лечение и профилактика реципрокной наджелудочковой тахикардии, в том числе при синдроме предвозбуждения желудочков и скрытых дополнительных путях проведения.

2. Класс Ib – лидокаин, мексилетин, токаирид, фенитоин.

Клиническое применение:

- Препараты этой группы эффективны в лечении автоматических и реципрокной желудочковых аритмий, но практически бесполезны при наджелудочковых нарушениях ритма. Кроме того, лидокаин и фенитоин – самые эффективные средства борьбы с аритмиями, вызванными гликозидной интоксикацией.
- В терапевтических концентрациях средства класса Ib мало влияют на электрофизиологические свойства синусового узла, АВ-узла и миокарда предсердий, но в высоких дозах могут вызывать остановку синусового узла или АВ-узла у больных с исходными нарушениями образования и проведения импульса.
- Эти препараты угнетают сократимость миокарда, и потому их следует использовать с осторожностью при выраженном нарушении сократимости левого желудочка.

3. Класс Ic – энкаинид, флекаинид, пропафенон.

- Эти препараты значительно снижают максимальную скорость подъема фазы 0 (деполяризации) потенциала действия и сильно угнетают проводимость.
- Препараты класса Ic наиболее выраженно угнетают проводимость в системе Гисса-Пуркинье и в миокарде желудочков. Отмечается также замедление проведения в АВ-узле, угнетение автоматизма синусового узла.

Клиническое применение:

- Препараты класса Ic предотвращают устойчивую желудочковую тахикардию у 30% больных с желудочковой тахикардией в анамнезе. Однако риск серьезного аритмогенного действия требует пристального наблюдения за пациентом особенно в начале лечения.
- Средства класса Ic не рекомендуют для лечения желудочковой экстрасистолии.
- Для лечения наджелудочковой тахикардии одобрен только флекаинид. Эффективность этого препарата при мерцательной аритмии и трепетании предсердий сопоставима с классом Ia.
- Все средства класса Ic удлиняют рефрактерный период дополнительных путей проведения, что позволяет их использовать при синдроме WPW.

Препараты II класса

β -адреноблокаторы – основным механизмом действия является конкурентная блокада β -адренергических рецепторов. Поэтому β -блокаторы эффективны в подавлении автоматизма и прерывании реципрокных тахикардий, если цепь re-entry включает АВ-узел. Препараты этого класса уменьшают трансмембранный перенос ионов натрия, увеличивают перенос ионов калия. β -блокаторы мало влияют на потенциал действия клеток миокарда желудочков, но значительно укорачивают потенциал действия в волокнах Пуркинье, что приводит к более равномерной реполяризации в желудочках. В концентрациях, превышающих диапазон терапевтического действия, пропранолол проявляет прямое мембраностабилизирующее действие. Наконец, β -блокаторы оказывают благоприятное действие, уменьшая потребность миокарда в кислороде. β -блокаторы оказывают отрицательное инотропное и отрицательное хронотропное действие, что может привести к нарастанию синусовой брадикардии, АВ-блокаде и снижению сократимости миокарда.

Клиническое применение:

1. β -блокаторы могут прерывать или предотвращать автоматические и реципрокные наджелудочковые тахикардии.
2. При мерцательной аритмии и трепетании предсердий β -блокаторы снижают ЧСС даже в отсутствие эффекта от дигоксина.
3. При желудочковых аритмиях β -блокаторы менее эффективны, чем препараты класса I, за исключением тех случаев, когда аритмии явно вызваны действием катехоламинов.
4. β -блокаторы могут оказывать благоприятное действие при аритмиях, вызванных гликозидной интоксикацией (в отсутствие АВ-блокады высокой степени), однако предварительно следует попытаться применить препараты калия и фенитоин.
5. Синусовая тахикардия редко требует специального лечения, она необходима для поддержания сердечного выброса. Если же лечение показано, то эффективны пропранолол и эсмолол.

Препараты III класса (амиодарон, бретилий, соталол) – препараты, замедляющие реполяризацию (ингибиторы калиевых каналов): увеличивают продолжительность потенциала действия, замедляют проведение импульса по всем участкам проводящей системы сердца, урежают синусовый ритм, вызывают удлинение интервала Q-T. Не оказывают существенного влияния на сократительную способность миокарда. Обладают антиангинальным эффектом.

Амиодарон (кордарон) – производный бензофурана, по химической структуре близок к тироксину. Амиодарон увеличивает продолжительность потенциала действия, реполяризации и рефрактерного периода в миокарде предсердий и желудочков.

Амиодарон замедляет частоту образования импульсов и время восстановления функции синусового узла, а также проведение в АВ-узле. Амиодарон блокирует периферическое превращение тироксина (Т4) в трийодтиронин (Т3).

Он обладает также неконкурентным антагонизмом к α - и β -рецепторам и тормозит высвобождение медиаторов из пресинаптических адренергических нейронов. Общее периферическое сосудистое сопротивление и среднее артериальное давление снижаются без существенных изменений функции левого желудочка, хотя на фоне приема амиодарона опасны отдельные случаи нарушений гемодинамики у больных с выраженной левожелудочковой недостаточностью.

Клиническое применение:

- Амиодарон – мощное антиаритмическое средство, способное вызвать серьезные побочные явления. Предложено применять амиодарон у больных с подтвержденными желудочковыми аритмиями.
- Амиодарон служит резервным средством для лечения тяжелых аритмий, рефрактерных к обычной антиаритмической терапии, а также в случаях, когда другие антиаритмические средства оказывают побочное действие, требующее их отмены.

Показания к использованию амиодарона:

1. Наджелудочковые аритмии. Амиодарон предупреждает развитие пароксизмов мерцательной аритмии и трепетания предсердий и способен восстановить синусовый ритм у больных с мерцательной аритмией. Он эффективно снижает число сердечных сокращений при постоянной форме мерцательной аритмии, но действие начинается позже, чем при лечении обычно используемыми средствами.
2. Устойчивая желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков. Амиодарон предупреждает возникновение устойчивой желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков (не вызванных острым инфарктом миокарда) примерно у 60% больных.

Время от начала приема амиодарона до начала действия составляет 5-15 суток, а полное устранение аритмий иногда наступает только через месяц и более после начала лечения.

Побочные действия:

- микроотложения в роговице;
- фотосенсибилизация;
- гипотиреоз или тиреотоксикоз;
- легочный фиброз;
- бессимптомная брадикардия и замедление АВ-проведения;
- преходящее повышение активности трансаминаз;
- другие: тошнота, отвращение к пище, запоры.

Препараты IV класса (верапамил и дилтиазем) – ингибируют медленный трансмембранный ток ионов кальция в клетки миокарда, что способствует снижению

автоматизма эктопических очагов и влияет на повторный вход возбуждения.

Верапамил – селективно блокирует ток Ca^{2+} в клетку.

В физиологических условиях медленный ток Ca^{2+} участвует только в деполяризации синусового узла и АВ-узла. Но при патологии появляется в измененном миокарде предсердий и желудочков, играя существенную роль в патогенезе аритмий при ишемии миокарда и гликозидной интоксикации.

В участках миокарда, в которых преобладает активность медленных кальциевых каналов, верапамил угнетает фазу 4 деполяризации, уменьшает трансмембранный потенциал покоя и удлиняет рефрактерный период, в результате чего снижается автоматизм и замедляется проведение импульса. Антагонисты кальция не оказывают существенного влияния на параметры потенциала действия клеток, в которых преобладают быстрые каналы (в норме – в миокарде предсердий, желудочков, и в системе Гисса-Пуркинье).

Антиаритмическое действие верапамила обусловлено прежде всего замедлением проведения в АВ-узле. Благодаря этому верапамил снижает частоту сердечных сокращений при мерцательной аритмии и трепетании предсердий и может прервать наджелудочковую тахикардию, если АВ-узел служит частью цепи re-entry.

Верапамил мало влияет на нормальный синусовый узел, но обычно угнетает его автоматизм при синдроме слабости синусового узла.

В терапевтических концентрациях верапамил оказывает слабое отрицательное инотропное действие. В большинстве случаев этот эффект нейтрализуется одновременным снижением посленагрузки, вызванным прямым вазодилатирующим действием верапамила на гладкие мышцы сосудов. Гипотензивный эффект незначителен и носит преходящий характер.

Клиническое применение:

1. Внутривенное введение эффективно для быстрого восстановления синусового ритма при наджелудочковой тахикардии, если АВ-узел служит частью цепи re-entry.
2. При мерцательной аритмии и трепетании предсердий верапамил может быстро снизить частоту сердечных сокращений.
3. Верапамил рекомендуют использовать для предупреждения пароксизмов наджелудочковой тахикардии, однако при длительном приеме с профилактической целью он гораздо менее эффективен, чем для прерывания пароксизмов.
4. Верапамил противопоказан больным с явным синдромом WPW, если у них бывают пароксизмы мерцательной аритмии или трепетания предсердий.
5. При выраженной сердечной недостаточности и артериальной гипотонии верапамил противопоказан.
6. Больным с нарушением функции синусового узла и АВ-блокадой 2-3 степени противопоказано введение

верапамила без предварительной установки временного или постоянного кардиостимулятора.

Лечение отдельных вариантов аритмий

Пароксизмальная мерцательная аритмия

Цель лечения мерцательной аритмии:

- восстановление и удержание синусового ритма;
- снижение ЧСС при сохраняющейся мерцательной аритмии для уменьшения ощущения сердцебиения и проявлений сердечной недостаточности;
- уменьшение риска развития тромбоэмболических осложнений (в особенности инсульта) и смертности от них.

1. Электрическая кардиоверсия является методом выбора лечения мерцательной аритмии в неотложных ситуациях:

- выраженная ишемия миокарда;
- потеря сознания;
- тяжелая гипотония;
- сердечная недостаточность;
- высокая частота сокращения желудочков.

2. Медикаментозная кардиоверсия. Наиболее эффективными препаратами являются:

- флекаинид, пропафенон (Ic класс антиаритмиков);
- хинидин, прокаинамид (Ia класс);
- амиодарон, соталол (III класс).

В настоящее время нет доказательств эффективности сердечных гликозидов в восстановлении синусового ритма. Применение β -блокаторов и верапамила к устранению мерцательной аритмии приводит редко.

Рекомендуют до попыток восстановления ритма скорректировать электролитный дисбаланс (концентрация калия в крови должна быть выше 4,0 ммоль/л), уменьшить проявления хронической сердечной недостаточности (ингибиторы АПФ и мочегонные), а также выраженность ишемии миокарда.

Использование антиаритмических препаратов I класса может привести к увеличению числа предсердных импульсов, проводимых к желудочкам. Поэтому антиаритмические агенты, относящиеся к I классу, не должны назначаться без предварительного применения препаратов, замедляющих АВ-проведение (сердечные гликозиды, β -блокаторы, верапамил).

При возникновении пароксизма мерцательной аритмии у больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта в случаях, когда не требуется немедленная электрическая кардиоверсия, препаратом выбора считается прокаинамид.

3. Без предшествующего лечения антикоагулянтами проведение кардиоверсии (как электрической, так и фармакологической) сопряжено с повышенным риском возникновения артериальных тромбоэмболий, причем частота развития инсульта может превышать 3%. Для профилактики тромбоэмболий рекомендуют инфузии гепарина и непрямые антико-

агулянты. Причем после восстановления синусового ритма рекомендуют продолжать прием не-прямых антикоагулянтов как минимум в течение 4 недель.

4. После восстановления синусового ритма длительное применение антиаритмических препаратов целесообразно у пациентов с высоким риском возобновления мерцательной аритмии.

- Препараты Ic класса – флекаинид и пропафенон; эффективность их приема для удержания синусового ритма в течение года составляет 50-80%. Но их не следует применять при сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца из-за возможности увеличения риска смерти (за счет проаритмического действия, а также снижения сократительной способности миокарда).
- Препараты III класса – амиодарон, соталол эффективны у 53-79% больных в течение 15-27 месяцев. В сравнении с другими антиаритмиками, амиодарон дает наименьший отрицательный инотропный эффект, что имеет особое значение у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.
- Препараты II класса – β -блокаторы (например, атенолол) используются у больных с ишемией миокарда, с постинфарктным кардиосклерозом, с гипертрофией миокарда. Их эффективность профилактики пароксизмов мерцательной аритмии ниже по сравнению с препаратами I и III классов антиаритмиков.

Трепетание предсердий

1. Электрическая кардиоверсия – наиболее эффективное средство лечения в случаях рефрактерности трепетания предсердий к медикаментозной терапии.
2. Медикаментозное лечение – препараты Ia и Ic класса – хинидин и хинидиноподобные препараты. Эти препараты используют в том случае, когда клиническое состояние больного не требует немедленного восстановления синусового ритма. Перед применением прокаинамида (или другого препарата Ia или Ic класса) следует уменьшить частоту желудочковых сокращений. Для этого активность АВ-узла подавляют β -адреноблокаторами, верапамилом или сердечными гликозидами. И только после снижения частоты сокращения желудочков вводят антиаритмики Ia или Ic класса.

Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия (НЖТ)

1. Экстренная электрическая кардиоверсия показана для быстрого прекращения НЖТ, поддерживаемой механизмом re-entry, если во время пароксизма возникает стенокардия, артериальная гипотония, одышки или сердечная недостаточность.
2. Вагусная стимуляция повышает парасимпатическую активность и подавляет симпатическую активность, за счет чего может прерывать некоторые формы

НЖТ. Особенно эффективна при реципрокных НЖТ, когда цепь re-entry включает синусовый или АВ-узел. Наиболее предпочтительный способ вагусной стимуляции – массаж каротидного синуса.

3. Аденозин (АТФ) вызывает кратковременную полную АВ-блокаду и нередко преходящую остановку синусового узла. АВ-блокада прерывает re-entry в АВ-узле и ортодромную НЖТ. Препарат вводят быстро в периферическую вену в дозе 6-12 мг. Действие начинается через 15-30 с и продолжается несколько секунд. У большинства больных возникают приливы или ощущение давления в грудной клетке, продолжающиеся менее 1 мин.
4. Верапамил удлиняет рефрактерный период АВ-узла и прерывает реципрокную АВ-узловую и ортодромную НЖТ. Верапамил может увеличить степень АВ-блокады и замедлить ритм желудочков при автоматической НЖТ или НЖТ, вызванной re-entry в предсердиях. Препарат в дозе 5-10 мг вводят в/в в течение 2-3 мин. Людям пожилого возраста его вводят с особой осторожностью. Верапамил противопоказан при артериальной гипотонии или АВ-блокаде высокой степени.
5. β -адреноблокаторы эффективны для прерывания НЖТ, вызванной re-entry в синусовом или АВ-узле. Пропранолол в дозе 0,15 мг/кг вводят в/в со скоростью 1 мг/мин.
6. Дигоксин – начальная доза 0,5-0,75 мг в/в или внутрь, при необходимости добавляется по 0,25 мг каждые 2 часа до максимальной дозы 1,5-2,0 мг. Препарат эффективен в лечении реципрокной АВ-узловой тахикардии. На фоне дигитализации необходимо соблюдать осторожность при проведении массажа каротидного синуса, так как дигоксин усиливает чувствительность каротидных барорецепторов.
7. Хинидин и прокаинамид в обычных дозах прерывают любые формы НЖТ.
8. Лечение НЖТ у больных с синдромом WPW:
 - целесообразно начинать с механического раздражения блуждающего нерва;
 - медикаментозная терапия – III класс (амиодарон) и Ia класс (новокаинамид – 15 мг/кг в течение 15-20 мин.);
 - верапамил, дигоксин и β -блокаторы следует избегать в лечении НЖТ у больных с WPW (эти препараты могут привести к ухудшению течения нарушений ритма вплоть до развития мерцания желудочков);
 - хирургическое лечение показано при рефрактерности к медикаментозной терапии, при частых приступах пароксизмальной тахикардии. Заключается в прямом рассечении дополнительного пучка проводящей ткани. В ряде случаев проводят полный перерыв проведения от предсердий к желудочкам с последующей установкой искусственного водителя ритма.

Пароксизмальная желудочковая тахикардия (ЖТ)

1. Экстренная кардиоверсия показана, если ЖТ осложняется артериальной гипотонией, сердечной недостаточностью, одышкой или стенокардией. Первоначальный разряд – 200 Дж, и если ЖТ сохраняется – повторно проводится разряд с силой 360 Дж. Одновременно начинают в/в введение лидокаина.
2. Если больной хорошо переносит ЖТ, то для прекращения ЖТ используют следующие антиаритмические препараты (в случае внезапного ухудшения состояния показана экстренная кардиоверсия):
 - *Лидокаин* – первую дозу (1 мг/кг) вводят в/в быстро; при необходимости – повторно по 0,5 мг/кг каждые 8-10 мин. до общей дозы 3 мг/кг. Одновременно с быстрым струйным введением начинают в/в инфузию со скоростью 2 мг/мин.
 - *Прокаинамид* – второй по значимости препарат. Насыщающая доза – 1500 мг, разведенная в 150 мл 5%-й глюкозы или физраствора. Раствор вводят в/в со скоростью 50 мг/мин. до достижения максимальной дозы 15 мг/кг. После этого начинают постоянную в/в инфузию со скоростью 2-4 мг/мин. Необходимо проводить мониторинг АД, так как возможно резкое его снижение. АД обычно нормализуется после уменьшения скорости инфузии.
 - *Брелий* – если описанные выше меры не дали желаемого результата, может оказаться эффективным. Начальная доза составляет 5-10 мг/кг, разведенная в 5%-й глюкозе в соотношении 1:4, вводят в/в в течение 8-10 мин., затем проводят длительную инфузию со скоростью 1-2 г/мин. Нередки побочные явления: тошнота, рвота, артериальная гипотония.
3. Длительное профилактическое лечение пароксизмов ЖТ:
 - Класс Ia – малоэффективны для профилактики пароксизмов ЖТ (эффективность не превышает 35%).
 - Классы Ib и Ic – служат альтернативой препаратам Ia, эффективность невелика.
 - Амиодарон – очень эффективное антиаритмическое средство, которое при длительном приеме, к сожа-

лению, оказывает выраженное токсическое действие.

Амиодарон является резервным средством для лечения больных с устойчивой ЖТ, рефрактерной к другим антиаритмическим препаратам.

- β -блокаторы – обычно неэффективны в профилактике ЖТ, обусловленной re-entry, но могут предотвратить ЖТ, вызываемую катехоламинами или ишемией миокарда.

Имплантируемые дефибрилляторы существенно снижают летальность при угрожающих жизни желудочковых аритмиях. Дефибриллятор имплантируют больным, пережившим остановку сердца, или больным с повторными пароксизмами устойчивой ЖТ, не связанной с острым инфарктом миокарда и рефрактерной к медикаментозной терапии.

Трепетание и мерцание желудочков

1. Реанимационные мероприятия – непрямой массаж сердца и искусственная вентиляция легких, пока подготавливают дефибриллятор.
2. Электрическая дефибрилляция – главный метод лечения трепетания и мерцания желудочков.

АВ-блокады

1. Постоянная электрокардиостимуляция (искусственный водитель ритма) показана в следующих случаях:
 - врожденная полная АВ-блокада, сопровождающаяся жалобами, брадикардией или отсутствием адекватного повышения ЧСС при физической нагрузке;
 - АВ-блокада II-III степени, проявляющаяся клинически;
 - дистальная АВ-блокада II-III степени (на уровне пучка Гиса или ниже);
 - двухпучковая блокада, которая прогрессирует в полную АВ-блокаду в остром периоде инфаркта миокарда, независимо от того, исчезает ли полная АВ-блокада в ходе дальнейшего лечения.
2. Медикаментозная терапия (используется в подготовительном периоде перед установкой ИВЛ):
 - атропин;
 - изадрин, изопреналин или алуpent.

Различные нарушения ритма сердца встречаются часто, некоторые из них являются весьма опасными для жизни больного, однако далеко не все требуют применения противоаритмических препаратов. Решая вопрос о необходимости использования антиаритмических средств (ААС), следует учитывать 2 принципиальных положения, требующих очень строгого и четкого обоснования их применения:

Во-первых, **аритмия нередко является осложнением основного заболевания** (тиреотоксикоз, инфаркт миокарда (возникают у 80% больных), кардиосклероз, митральный стеноз, ревматизм, миокардиты различной этиологии, реже – феохромоцитома, язвенная болезнь, неврогенные расстройства и т. п.). Эффективное лечение основного заболевания в этой ситуации может позволить назначить ААС лишь на короткий период или вообще обойтись без них. (Вместе с тем, более чем у половины больных этиологию аритмии установить не удастся. В частности, реципрокные наджелудочковые тахикардии, в том числе при синдроме WPW, трепетание предсердий имеют в своей основе врожденные особенности строения проводящей системы сердца. Для некоторых форм нарушений ритма уже выявлены генетические маркеры, а многие аритмии просто расцениваются как идиопатические, т. е. неизвестной этиологии. Более того, даже если этиология известна, аритмия может существовать как бы сама по себе, не отвечая на лечение основного заболевания, например желудочковые аритмии при постинфарктном или атеросклеротическом кардиосклерозе).

Во-вторых, нужно помнить, **что большинство ААС – небезопасные препараты**, особенно у больных с выраженной кардиальной патологией.

Нередки случаи токсического действия, в том числе возникновение более опасной формы аритмии, чем та, по поводу которой применялось ААС. В среднем эффективность ААС – 50%, аритмогенность – 10%. Но на фоне тяжелой дистрофии миокарда, в условиях свежего инфаркта это соотношение может составить даже 50:50 (при «аритмогенных» аритмиях довольно часто отмечают эффективность препаратов магния – сульфата –

10 мл 25% раствора + 10 мл физраствора в/в медленно или хлорида – см далее).

С другой стороны, при аритмиях, протекающих остро, с тяжелыми осложнениями, при неэффективности используемых препаратов применяют более энергичную, «агрессивную» тактику – электроимпульсную терапию или электростимуляцию сердца, в последние годы – с помощью довольно дорогостоящих имплантируемых устройств (кардиовертеров-дефибрилляторов).

Сердечные аритмии возникают вследствие нарушения возбудимости (в том числе генерации импульса), проводимости либо сочетанного расстройства этих функций, которые меняются в зависимости от ионного баланса, адрено- и холинергических влияний (к последним особенно чувствительны синусовый и атриовентрикулярный узлы), что и определяет антиаритмическую активность препаратов, влияющих на соответствующие параметры.

Возникновение импульса связано с процессами спонтанной деполяризации в так называемых **пейсмейкерных** (Р – от английского слова *pace* – темп) **клетках** – с медленным электрическим ответом, низким трансмембранным потенциалом (45-60 мВ), при котором натриевые каналы находятся в состоянии инактивации. Спонтанная деполяризация связана с усиленным трансмембранным (видимо, катехоламинозависимым) током ионов Ca^{2+} и снижением реполяризационных токов K^{+} . При этом возникновение возбуждения нарастает медленно. Кальциевые токи в наибольшей степени чувствительны к адрено- и холинергическим влияниям.

Р-клетки различных участков сердца обладают разной частотой спонтанной деполяризации, а водителем ритма в норме является синусный узел, где эта частота наиболее высока (60-80 импульсов в мин в покое) – на ЭКГ активность синусового узла не выявляется.

Антеградное распространение импульсов затем происходит по пучкам Бахмана, Венкебаха, Торела и – через атриовентрикулярное (АВ) сочленение – далее по пучку Гиса. АВ-сочленение (АВ узел), расположенное на предсердной стороне фиброзного кольца, играет важную регуляторную роль, препятствуя поступлению

части импульсов к желудочкам в случае, например, трепетания предсердий. В норме за счет задержки импульса в АВ узле предсердия полностью опорожняются до того, как импульс достигнет желудочков. У ряда людей имеются дополнительные проводящие волокна (пучки Кента, Джойса), по которым импульсы могут проходить в антеградном или ретроградном направлении, определяя возникновение некоторых вариантов аритмий (более известен синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта-WPW).

Дойдя непосредственно до миокардиальных клеток, возбуждение вызывает их деполяризацию. Основой ее в обычных, «быстрых» клетках (с высоким – 90 мВ трансмембранным потенциалом) является внутриклеточное поступление ионов натрия через «быстрые» натриевые каналы (фаза 0). В дальнейших процессах, как и в Р-клетках, играют роль ионы Ca^{2+} и K^+ (реполяризационный ток). Фаза реполяризации (компонент потенциала действия) в этих клетках в сотни раз длительнее, чем практически мгновенная фаза деполяризации. Именно в отношении натриевых каналов проявляет активность большинство мембраностабилизирующих ААС. В диастолу ионные насосы восстанавливают исходный вне- и внутриклеточный баланс основных ионов. Процессы эти в рамках данного раздела детально не рассматриваются. Отметим лишь еще один важный параметр – потенциал действия (на ЭКГ – интервал QT, примерно соответствует рефрактерному периоду), на длительность которого ААС влияют по-разному и удлинение которого может быть основой аритмогенного эффекта.

«Быстрые» клетки в норме неспособны к спонтанной деполяризации. Однако в ряде случаев они приобретают такую способность, при этом деполяризация происходит с высокой частотой, что может сделать эту клетку *эктопическим водителем ритма*. Другой, более важный механизм развития аритмий – феномен «*повторного входа*» (возвратное возбуждение, re-entry – причина 90% аритмий с узким QRS – см. ниже) – за счет циклов ретро- и антеградного распространения возбуждения по соединяющимся проксимально и дистально проводящим путям («электрический контур») при условии различий в скорости его распространения и рефрактерности отдельных участков – при этом могут быть эффективны препараты, как удлиняющие, так и укорачивающие рефрактерный период, что «выравнивает» скорость распространения импульса. В частности, стойкие петли re-entry возникают после формирования постинфарктного рубца и аритмии у таких больных обычно рецидивируют.

В патогенезе фибрилляции предсердий упоминают о роли «электрического ремоделирования» – устойчивого укорочения рефрактерных периодов миокарда предсердий через перегрузку миоцитов кальцием. Желудочковая тахикардия типа «пируэт» связана с ранней следовой деполяризацией.

Препараты, используемые при брадиаритмиях

Брадиаритмии возникают при нарушении собственной автоматической активности или проводимости клеток (чаще – атриовентрикулярное сочленение, пучок Гиса).

В эту группу входит ограниченное число препаратов, используемых при *синдроме слабости синусового узла (СССУ) или блокадах сердца*. Они способствуют генерации импульса либо облегчают его проведение. При этом необходимо вначале *исключить провоцирующие причины* (например, использование β -адреноблокаторов, сердечных гликозидов, парасимпатомиметиков, нарушение уровня калия). Лечение не проводят даже при выраженных брадиаритмиях (до 40 ударов в мин), если нет расстройств гемодинамики, приступов Морганьи-Эдемс-Стокса, резких субъективных неприятных ощущений и т. п.

М-холинолитики (чаще всего – атропина сульфат до 1 мл 0,1% раствора, обычно через 4-6 часов) – вводят под кожу или внутривенно. Блокируя тормозящее влияние ацетилхолина, повышают частоту спонтанной деполяризации, возможно, повышают проводимость. «Атропиновая проба» проводится при полной атриовентрикулярной блокаде для оценки шансов ее фармакологической ликвидации. Возможно использование этих препаратов при экстрасистолии на фоне редкого ритма либо при рефлексорной экстрасистолии на фоне поражений пищеварительного тракта. Эффективность – 30-40%, побочные эффекты – обычны для М-холинолитиков (сухость во рту, нарушения зрения, перистальтики, мочеотделения, делирий – особенно у пожилых больных).

β -адреномиметики – изопреналин (изадрин), орципреналин (алупент) – имитируют действие эндогенных катехоламинов. Вводят их различными путями (чаще – парентерально, изадрин – 1-2 мг, алупент – 5-10 мг внутривенно капельно в 500 мл 5% раствора глюкозы). Эффективность – примерно 50%. Могут вызывать гипертензию, стенокардитические боли за счет повышения потребности миокарда в кислороде, опасные для жизни желудочковую экстрасистолию или пароксизмальную тахикардию.

Используют их (весьма ограниченно) при II степени атриовентрикулярной блокады (I – обычно лечения не требует, III – ему не поддается), причем, по некоторым данным более успешно – при 2 типе блокады – когда выпадения импульсов происходят на фоне деформированного комплекса QRS без нарастания интервала PQ (место блокады локализуется ниже АВ узла).

По другим данным, указанные лекарственные воздействия, особенно введение атропина, более эффективны при I типе АВ-блокады 2-й степени, когда проведение нарушено на уровне АВ-соединения, т. е. проксимальной АВ-блокаде. При дистальных блокадах на уровне пучка Гиса и его ножек, когда чаще формируется

2-й тип блокады 2-й степени, атропин малоэффективен, так как система Гиса-Пуркинье слабо реагирует на холинергические воздействия, а адреномиметики, хотя и эффективны, но часто провоцируют сложные желудочковые аритмии – ЭС высоких градаций и пробежки ЖТК. Следует отметить, что с расширением применения кардиостимуляторов (нередко со сложными программами) роль обеих групп лекарственных препаратов существенно снизилась, поскольку стабильного эффекта от них ожидать не приходится.

При остро возникшей атрио-вентрикулярной блокаде воспалительного генеза могут дать эффект ГКС, например, **преднизолон** в дозе 60-120 мг. Возможно, дополнительное позитивное воздействие дают «трофические» препараты – рибоксин, стероидные и нестероидные анаболические средства, витамины. При сочетанных нарушениях проводимости и возбудимости (синдром Фредерика, гликозидные аритмии) используют также **аллапинин** (отечественный препарат из растения аконит) и **дифенин** (см. ниже).

Препараты, используемые при тахикардиях (либо эктопических ритмах и комплексах)

Имеется их классификация, связанная с особенностями электрофизиологического эффекта и механизма действия (Vaughan-Williams)

Блокаторы натриевых каналов иначе – **мембраностабилизаторы** (1 группа). Связываются с устьями натриевых каналов, причем в фазовых состояниях активации или инактивации (что преобладает при патологии), а не в состоянии покоя. Уменьшают максимальную скорость деполяризации, удлиняют потенциал действия, замедляют проведение возбуждения. При этом делятся на подгруппы:

- **1а:** хинидин, новокаинамид, дизопирамид, аймалин;
- **1в:** лидокаин, мексилетин, дифенин;
- **1с:** этмозин, этагизин, пропафенон, аллапинин и др.

Принадлежность препарата к той или иной подгруппе определяется длительностью и фазой связывания с устьями натриевых каналов, характером влияния на фазу 0 и длительность рефрактерного периода. В частности, подгруппа 1в связывает устья каналов на более короткое время и не проявляет кардиодепрессивных свойств.

β-адреноблокаторы (2 группа). Наиболее активен **пропранолол** (анаприлин) – имеет дополнительный мембраностабилизирующий эффект (которому, однако, многие не придают клинического значения); в целом их антиаритмическая активность ниже, чем у мембраностабилизаторов.

Ингибиторы калиевых каналов (3 группа) – угнетают процессы реполяризации и обладают, кроме того, дополнительными эффектами, в частности, симпатолитическим – **амиодарон** (кордарон), **бретилий** (орнид), β-блокирующим (**соталол**).

Блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем) (4 группа).

Знание этой классификации практически полезно в основном с точки зрения комбинирования препаратов (внутри группы комбинации обычно нежелательны). Большинство препаратов обладают несколькими механизмами действия, включение в ту или иную группу связано с преобладающим эффектом.

Некоторые исследователи выделяют 5 (безымянную) группу, включая туда **дигоксин**, K^+ , Mg^{2+} и **аденозин**. Имеются классификации с большей детализацией эффектов («сицилианский гамбит»), но практически они пока что мало используются.

С клинической точки зрения более удобна классификация всех этих ААС на препараты, используемые преимущественно при **суправентрикулярных**, преимущественно при **желудочковых** тахикардиях и препараты **универсального** действия. Разумеется – в основе назначения – конкретный характер нарушений ритма (предсердная, узловая, желудочковая экстрасистолия, пароксизмальная тахикардия, мерцательная аритмия, другие клинические варианты).

При выборе конкретного препарата исходят из следующих критериев: **эффективность** при данном варианте аритмии; **безопасность**, низкая токсичность; **индивидуальная чувствительность**.

Последняя оценивается на основании фармакологического анамнеза, а также с использованием острых фармакологических проб. При этом оценивают эффект препарата (купирование пароксизма, исчезновение экстрасистол высоких градаций и т. п.) на фоне однократного введения – при тщательном мониторинговании с регистрацией АД и ЭКГ и врачебном наблюдении – примерно половины суточной дозы (хинидин – 600 мг, новокаинамид – 1500 мг, дизопирамид – 400 мг, этмозин – 400 мг, анаприлин – 100 мг).

Учитывают фармакокинетику, длительность эффекта препарата. При внутривенном введении $T_{1/2}$ АТФ исчисляются секундами, аймалина, амиодарона, верапамила, лидокаина – минутами; новокаинамида, анаприлина, этмозина – часами. При приеме внутрь – $T_{1/2}$ хинидина, новокаинамида, анаприлина, дизопирамида, этмозина – часами; дифенина, дигоксина, амиодарона – сутками.

Общим противопоказанием к назначению этих ААС являются, естественно, нарушения проводимости, СССУ. При нарушениях внутрижелудочковой проводимости более опасны **хинидин**, **новокаинамид**, **дизопирамид**, **этагизин**, **пропафенон**.

Важной предпосылкой эффективности большинства ААС является достаточная **насыщенность миокарда калием**, поскольку гипокалиемия – важнейший аритмогенный фактор. Для введения больному 4 г калия в сутки он должен получить примерно 30 таблеток панангина или аспаркама либо около 100 мл раствора пананагина, либо 8 г хлорида калия, либо 30 г ацетата калия. Оротат

калия малоэффективен, но может использоваться в качестве нестероидного анаболического средства.

При исходно нормальном содержании калия в плазме крови, антиаритмический эффект дополнительного его введения не доказан.

В последние годы подчеркивается важность коррекции дефицита **магния** (норма – 0,3-0,8 мМ/л), который модулирует функции натриевых и калиевых каналов. У больных инфарктом миокарда обычно – гипомagneзиемия. Помимо вазодилатирующего действия, магний блокирует кальциевые каналы (слабее, чем антикальциевые препараты, но зато действует на все виды каналов). Хлорид магния хорошо всасывается. Разработан комплекс **АТФ-хлорид магния**, который улучшает сердечный выброс и снижает потребление кислорода. Правда, с позиций доказательной медицины применение препаратов магния, как уже упоминалось, наиболее обоснованно при гипомagneзии или желудочковой тахикардии типа «пируэт» у больных с удлинённым интервалом QT, а также при дигиталисных аритмиях.

Чаше необходимость в коррекции уровня магния возникает у больных, злоупотребляющих алкоголем, страдающих диабетом, истощённых, при наличии гипокалиемии, на фоне приема аминогликозидов, мощных диуретиков, дигоксина, амфотерицина или циклоспорина.

В последние годы подбор ААС нередко начинают с испытания наиболее безопасных либо наиболее эффективных из них – β -адреноблокаторов или амиодарона и лишь при неэффективности этих групп начинают подбирать другие ААС.

При наджелудочковой экстрасистолии без нарушений гемодинамики, признаков органического поражения сердца ААС обычно не применяются. Достаточно убрать провоцирующие влияния (кофе, алкоголь), аритмогенные лекарства в случае их приема: β -адреномиметики, кофеин, катехоламины, диуретики – последние выводят как калий, так и магний (его уровень снижают также аминогликозиды, циклоспорин).

Высокие дозы **эритромицина**, **трициклических антидепрессантов** (**амитриптилин**), **нейролептиков** (**тиоридазин**), **антигистаминных препаратов 2 поколения** (**астемизол**, **терфенадин**), особенно при их сочетании, могут вызвать аритмию типа «пируэт».

Можно назначить легкие седативные средства, **боярышник**, **транквилизаторы**, малые дозы антидепрессантов (типа **азафена**).

Если ранее обязательным считалось назначение ААС при политопных и ранних (R на T) экстрасистолах, то сейчас провоцирующая роль последних в отношении возникновения фибрилляции не считается столь категоричной. В то же время обоснованным может оказаться назначение ААС, если экстрасистолы, даже не очень частые, *плохо переносятся больным*.

Наиболее эффективными и безопасными при частой экстрасистолии, суправентрикулярной пароксиз-

мальной тахикардии (или, точнее, тахикадии с узким (менее 0,11 сек) комплексом QRS – это считается более правильным названием, поскольку в процесс может вовлекаться и ткань желудочков) являются *антикальциевые препараты*, **верапамил** (финоптин, изоптин), а также **дилтиазем** (дилзем, кардил). Другие препараты данной группы действуют больше как антигипертензивные и при аритмиях не применяются.

Блокируя медленные кальциевые каналы, препараты снижают способность клеток к спонтанной деполяризации, в том числе и в эктопических очагах, но в первую очередь – в синусовом и атриовентрикулярном узлах. Важным фактором их эффективности (особенно верапамила) считается способность избирательно накапливаться в области АВ-сочленения с блокадой проходящих импульсов, особенно когда АВ узел включен в петлю re-entry. Используют (наряду с β -адреноблокаторами) и у детей, у которых пароксизмальная тахикардия – наиболее частый вид аритмии.

При внутривенном введении верапамил эффективен в дозе 2,5-5 мг, реже – 10 мг (0,1-0,2 мг/кг). Скорость введения – 1 мг/мин, более эффективно может быть быстрое введение – 10 мг с 5-10 мл физраствора за 1-2 мин или даже быстрее. При малом опыте работы с препаратом – 10 мг смешивают с 10 мл физраствора, 3-5 мл вводят быстро, а остальное – медленно (контролируя АД и ЭКГ).

При внутреннем введении диапазон индивидуально эффективных доз значительно шире – от 40 до 320 и более мг в сутки (за счет вариаций всасывания и метаболизма). Биодоступность не превышает 40%.

При синдроме WPW, на фоне которого наджелудочковая пароксизмальная тахикардия развивается довольно часто, применение антикальциевых препаратов может привести к фибрилляции желудочков за счет усиления прохождения импульсов по дополнительным путям. Особенно опасен верапамил (и дигоксин, см далее) при мерцании – трепетании предсердий у больных с синдромом WPW, – а также при ретроградном типе импульсации (при антеградных тахикардиях с узким QRS – иногда их применение допустимо).

Наиболее выгодны антикальциевые препараты у больных с сопутствующей артериальной гипертонией, ИБС, бронхиальной астмой. Они хорошо переносятся, не обладают выраженными аритмогенными свойствами. Однако у отдельных больных могут оказать кардиодепрессивное действие, опасны на фоне брадикардии, CCCY, выраженной недостаточности кровообращения. При сочетании с β -адреноблокаторами возможно усиление кардиодепрессивного действия вплоть до остановки сердца (особенно когда один из препаратов вводится парентерально). Могут вызывать запоры, вплоть до паралитического илеуса. При сочетании с сердечными гликозидами концентрация последних повышается на 70%.

Применение антикальциевых препаратов при желудочковой тахикардии (с широким комплексом QRS) ошибочно принятой за наджелудочковую, может вести к тяжелой гипотонии, фибрилляции желудочков и остановке сердца).

Для коррекции избыточного эффекта можно использовать **глюконат кальция**, определенное антидотное действие могут оказывать **атропин, изадрин**.

Дилтиазем обладает менее выраженным отрицательным инотропным эффектом, более стабильной фармакокинетикой и меньшим разбросом доз при введении внутрь: 240-360 мг (4-6 таблеток) обычно эффективны. Более пригоден для профилактики, так как в сравнении с верапамилом мало разрушается печенью. Обладает заметным антиагрегантным эффектом.

Оба препарата имеют пролонгированные формы (**изоптин SR, дилрен**).

При узловой пароксизмальной тахикардии на фоне узкого QRS (когда эффект «повторного входа» реализуется внутри атриовентрикулярного сочленения), так называемой «реципрокной» наджелудочковой тахикардии эффективны препараты **аденозина**. Обычно используют **АТФ** (за рубежом **L-аденокор**) – «конкурент» верапамила в острых ситуациях. Препарат воздействует на аденозиновые рецепторы сердца (A-1 подтип), блокирует вход в клетку кальция и выход – калия, проявляя отрицательный ино-, дромо- и хронотропный эффекты.

Вводят внутривенно струйно, без разведения, 1-4 мл (чаще – 1-2, в 1 мл – 3 мг), антиаритмическое действие проявляется через 30 сек, обуславливается возникающей АВ-блокадой, синусовой брадикардией или сочетанием этих эффектов.

В 80% случаев **аденокор** обрывает приступ, при неэффективности можно сразу же вводить другие препараты, (например, **верапамил** или β -адреноблокатор сверхкороткого действия **эсмолол** (бревиблок) так как действие аденозина длится 1-2 мин.

Побочные эффекты – тошнота, головокружение, снижение АД, одышка, чувство жжения в груди – за счет стимуляции A-2 подтипа рецепторов – отмечают в 30-60% случаев. Активность снижается в присутствии блокаторов аденозиновых рецепторов (**теофиллин, кофеин**). Может вызвать бронхоспазм и у больных астмой не применяется.

Сердечные гликозиды – обычно используются при мерцательной аритмии, особенно на фоне сердечной недостаточности, реже – при узловой пароксизмальной тахикардии. В их действии имеется известное сходство с верапамилом: накапливаются в атриовентрикулярном сочленении, блокируют проводимость (одновременно повышая ее в дополнительных пучках в случае их наличия – опасны при синдроме WPW); укорачивают рефрактерный период предсердий и желудочков, проявляют холиномиметическое действие. Естественно, сохраняется и основное – инотропное – действие.

Чаще всего используют **дигоксин** внутривенно или внутрь. **Дигитоксин** – более мощный, но и более токсичный препарат. Правда, если его таблетку (0,1 мг) разделить на 2 части, опасность снижается без уменьшения эффекта. В мире его практически не применяют.

В отличие от антикальциевых препаратов гликозиды усиливают сердечный выброс – выгоднее при сопутствующей недостаточности кровообращения.

Если для лечения мерцательной аритмии предполагается использовать электроимпульсную терапию (плановую электрическую кардиоверсию), то за 3 дня до ее проведения гликозиды отменяют. Препараты ведут к потере калия миоцитами, поэтому сами являются аритмогенами; изменение характера аритмии на фоне их применения дает основание думать о гликозидной интоксикации. В этом случае помощь – введение препаратов **калия, дифенина, унитиола** (донатор сульфгидрильных групп, блокируемых гликозидами). Наиболее эффективно применение фрагментов антител к дигоксину (препарат дигибайнд). Аритмогенность гликозидов может повысить кальций, резерпин, диуретики, ГКС.

В целом роль гликозидов как противоаритмических средств в настоящее время невелика (за исключением контроля частоты ритма желудочков при мерцательной аритмии – см. выше).

Препараты универсального действия

β -адреноблокаторы – более активно купируют суправентрикулярные тахикардии (хотя по мощности существенно уступают мембраностабилизаторам), но могут использоваться и при желудочковых формах. Влияют на связанный с действием катехоламинов (и кальций-зависимый) механизм возбуждения клеток, – в большей степени – на зоны с выраженной адренергической иннервацией (синусный, атриовентрикулярный узлы). Активнее «работают» в ишемизированном миокарде, повышая, в частности, порог желудочковой фибрилляции. Активны при узловых тахикардиях, когда АВ узел является частью петли re-entry.

В настоящее время считаются препаратами выбора для купирования (с учетом противопоказаний, в первую очередь – сердечной недостаточности и гипотонии) и профилактики аритмий на фоне острого инфаркта миокарда. При желудочковой тахикардии их эффект выше, если ранее больные не получали другую антиаритмическую терапию (амиодарон, дефибрилляция). Их считают препаратами выбора при желудочковых аритмиях, индуцируемых нагрузкой. Активны при мерцательной аритмии, особенно возникшей в связи с *тиреотоксикозом*, выгодно их использовать при сочетании аритмии с артериальной гипертонией. Отмечена активность при желудочковых аритмиях у детей (в частности, катехоламинового генеза).

Препараты подавляют спонтанную деполяризацию, нарушают взаимодействие кальция с катехоламинами, замедляют проводимость. Хорошо действуют при си-

нусовой тахикардии любого генеза (кроме гликозид-зависимой).

Основной, наиболее мощный препарат этой группы – **пропранолол** (анаприлин, обзидан) с дополнительным мембраностабилизирующим эффектом, который, правда, в терапевтических дозах проявляется весьма слабо. Для купирования приступа вводят внутривенно 5-10 мг за 5-10 мин. Эта доза эффективна для большинства больных, в сутки вводят не более 20 мг. Возможно начать с 1 мг и добавлять по 1 мг каждые 15 мин. При внутреннем введении диапазон возможных доз значительно шире – от 20-40 до 360 и более мг в сутки, так как большинство β -адреноблокаторов (кроме атенолола, надолола, талинолола) при первом прохождении через печень метаболизируются на 75 % и более.

Ориентиром при подборе эффективной дозы может служить частота пульса. Подбирают такую дозу, которая бы урежала ЧСС в покое при синусовой тахикардии примерно на 20% через 1-2 часа после введения.

Побочные эффекты пропранолола хорошо известны. Часть их зависит от основного, β_1 *блокирующего действия*: гипотония, снижение сердечного выброса, избыточная брадикардия; часть связана с неселективностью препарата (влияние на β_2 *рецепторы*) – бронхоспазм, возникновение гипогликемии; некоторые побочные эффекты зависят от возникающего преобладания тонуса α -адренорецепторов: спазм периферических сосудов (синдром Рейно), обострение вариантной стенокардии (к тому же следует учитывать атерогенный эффект анаприлина). Наконец, *центральное* его действие может обусловить депрессию, сонливость, галлюцинации.

Надолол – некардиоселективный β -блокатор с достаточным антиаритмическим действием, меньше, чем пропранолол, проникает в ЦНС, не обладает негативным влиянием на почечный кровоток, стабильнее всасывается из кишечника. Метопролол – кардиоселективный β -адреноблокатор, ряд исследователей отмечают его преимущества при острой коронарной недостаточности.

Другие кардиоселективные β -адреноблокаторы, препараты с внутренней симпатомиметической активностью, при аритмиях обычно менее эффективны и применяются реже.

Если на фоне введения β -адреноблокаторов развивается или усиливается недостаточность кровообращения, предпочтительнее для коррекции использовать ингибиторы АПФ: сердечные гликозиды малоэффективны и опасны (хотя и способны потенцировать антиаритмическое действие β -адреноблокаторов), а диуретики могут провоцировать аритмии.

Как и при других патологических состояниях, резкая отмена β -адреноблокаторов может вести к «синдрому отмены» с обострением основного заболевания.

Применение β -блокаторов у беременных нежелательно по 2 причинам: снижение маточно-плацентарного кровообращения и повышение возбудимости матки, что может вести к выкидышу. У больных язвенной

болезнью под влиянием β -адреноблокаторов заживление может замедляться за счет снижения кровообращения в стенке желудка (хотя был период, когда их пытались использовать при этой патологии).

Помимо сердечных гликозидов, эффект β -адреноблокаторов усиливает хинидин. Потенциально опасными (помимо верапамила) считаются комбинации с амиодароном и клофелином.

Мембраностабилизаторы

Общий механизм их действия – блокада мембранных натриевых каналов (а также калиевых каналов).

Это самая обширная и в целом наиболее эффективная группа ААС, представленная несколькими подгруппами, близкими по действию либо по химическому строению.

Широко используемые в мировой практике 3 препарата группы 1а – **дизопирамид**, **новокаиномид**, **хинидин** имеют определенное сходство между собой по характеру действия.

Дизопирамид (ритмилен) – наименее токсичен, чаще используется в условиях «скорой помощи». Примерно равноэффективен при над- и желудочковых тахикардиях, в частности, при мерцательной аритмии, на фоне синдрома WPW, при постынфарктных аритмиях (за счет блокады механизмов «повторного входа»). Используют обычно внутрь, средние дозы – 800-1200 мг в 3-4 приема. Выводится в основном почками. Имеется и инъекционная форма (ампулы по 100 мг). Дизопирамид проявляет выраженное *M-холинолитическое действие*, что, во-первых, ведет к традиционным побочным эффектам (сухость во рту, нарушения зрения, мочеиспускания, атония кишечника, особенно у пожилых и тучных больных), а во-вторых, определяет известную нестабильность антиаритмического действия, так как блокада блуждающего нерва способствует тахикардии. На фоне введения препарата антиаритмические мероприятия, связанные с повышением тонуса n. vagus (проба Вальсальвы и др.), обычно малоэффективны.

Препарат опасен при СССУ, его нецелесообразно использовать при трепетании предсердий, нельзя сочетать с допегитом. *Может усугубить недостаточность кровообращения* (за счет кардиодепрессивного действия, причем чаще, чем другие препараты этой подгруппы). При этом сердечные гликозиды малоэффективны. *Особенность дизопирамида – способность повышать общее периферическое сосудистое сопротивление, в части случаев – с синдромом гипертензии*. Беременным препарат не вводят.

Хинидин – классический, самый старый и самый мощный по влиянию на проводимость препарат, в мире до сих пор весьма популярен. При введении внутрь хорошо всасывается, концентрация его в миокарде в несколько раз выше, чем в крови.

В настоящее время выпускаются как инъекционные его формы (хинидина глюконат, гидрохлорид), так и пролонгированные варианты (хинидин-дурулес, кинилентин). Эффективность хинидина определяется блокадой входа в клетку не только натрия, но и кальция. Удлиняет потенциал действия, относительный и абсолютный рефрактерный периоды, интервалы PQ, QRS, QT.

Наиболее эффективен при пароксизмальной форме мерцательной аритмии, реже – при суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии (если число сокращений меньше 150 в мин). Хинидин купирует или предотвращает мерцательную аритмию.

При этом его применяют (после введения пробной дозы 0,1 г для определения чувствительности) по 0,2–0,3 г каждые 2–3 часа до общей дозы 2 г. Эффект хинидина (лучше при этом – кинилентин) повышается, если за 30 мин до него вводят амиодарон либо пропранолол, либо верапамил. При хронической форме мерцательной аритмии хинидин иногда применяется с целью медикаментозной кардиоверсии (сейчас вместо него обычно применяют пропафенон и амиодарон (см. далее), столь же эффективные и менее токсичные, более эффективна электроимпульсная терапия (ЭИТ)).

Введению препарата должна предшествовать терапия непрямыми антикоагулянтами для снижения риска тромбоэмболии (из «ушка») после восстановления ритма. При этом эффект до 1 года сохраняется у половины больных. Вместе с тем, по данным ряда мета-анализов, смертность у таких больных при приеме хинидина, выше, чем на фоне плацебо. Под влиянием хинидина возможно увеличение ЧСС за счет холинолитического действия препарата. Особенно это опасно при трепетании предсердий, когда уменьшение частоты волны F сочетается с укорочением рефрактерности АВ соединения, возможно проведение на желудочки с частотой 1:1.

Хинидин – М-холинолитик, как и дизопирамид (несколько слабее, но с теми же следствиями), соответственно, желательно не сочетать с другими холиноблокаторами. В высоких дозах оказывает кардиодепрессивное действие (в средних дозах это не выражено), вызывает гипотонию – в основном при внутривенном введении за счет α -адреноблокирующего эффекта. Противопоказан при исходных нарушениях проводимости (удлинение QT), его отменяют при возникшем резком расширении комплекса QRS, неэффективности больших доз. Аритмогенен, может, в частности, спровоцировать желудочковую экстрасистолию типа «пируэт» в связи с чрезмерным удлинением потенциала действия и возникновением «ранней спонтанной деполяризации». Как следствие, могут возникать обморочные состояния.

На фоне гипокалиемии эффективность снижается.

Из внесердечных токсических проявлений наиболее часты диспептические расстройства (самое частое осложнение вообще при приеме хинидина), расстройства

зрения, слуха, лейкопения (сочетание головной боли, головокружения, звона в ушах носит термин «хинидиновый цинхонизм»).

Для ускорения выведения хинидина через почки в таких случаях следует подкислить мочу (прием лимонной, аскорбиновой кислоты, фруктовых соков).

При внутримышечном введении препаратов хинидина наблюдается повышение активности фермента креатинкиназы – маркера повреждения миокарда (и мышечной ткани вообще). Беременным хинидин обычно не вводят.

Прокаинамид (новокаинамид) – по свойствам близок к хинидину, несколько слабее, в частности, по влиянию на рефрактерность, поэтому используется в больших дозах (в среднем 3–6 г в сутки). Наиболее эффективен при желудочковой тахикардии – используют при неэффективности лидокаина (10 мл 10% раствора с 10 мл физраствора внутривенно медленно – не выше 50 мг/мин). Используется также при пароксизмальной форме мерцательной аритмии – если сокращений больше 150 в мин – здесь он на 1 месте, наряду с амиодароном; при трепетании предсердий. Вместе с тем, его применение возможно лишь при отсутствии сердечной недостаточности и расстройств гемодинамики. Нередко в первые минуты после введения учащает сердечные сокращения (возможно, за счет холинолитического действия).

Вводят внутривенно, внутримышечно или внутрь. Внутрь первая доза может быть нагрузочной – до 1,5 г. В отличие от дизопирамида, не повышает, а снижает периферическое сопротивление, поэтому при внутривенном введении наготове должен быть мезатон (детям либо лицам с склонностью к гипотонии мезатон вводят в одном шприце с новокаинамидом).

Новокаинамид может вызвать внутрижелудочковую блокаду, резкое удлинение QRS, его не вводят при аритмиях дигиталисного генеза. Подобно дизопирамиду и хинидину, проявляет холинолитический и кардиодепрессивный эффект, может усугубить сердечную слабость. Из прочих осложнений часто вызывает поносы, другие диспептические расстройства. Иногда дает неврологические расстройства, поражения крови (лейкопения, эозинофилия). При развитии агранулоцитоза от него погибает до 25% заболевших.

У трети больных при длительном введении описана *симптоматика СКВ* – обычно по типу артрита, реже – плеврит, перикардит (даже с наличием LE клеток). Основное отличие от истинной СКВ – доброкачественное течение (синдром исчезает при отмене лекарства), не характерно поражение почек, отсутствуют аутоантитела к ДНК. Тем не менее у больных с артритом относительно противопоказан (у них развитие синдрома завуалировано). Для длительной профилактической терапии аритмий его вообще лучше не назначать, рассматривают обычно как надежное средство экстренной помощи.

Несколько менее токсичен (и в 2 раза дольше действует) метаболит новокаинамида – *N*-ацетилпрокаи-намид. Вводят до 3 г в сутки.

Важнейший препарат универсального действия – **амиодарон** (кордарон). По структуре похож на тиреоидные гормоны. В механизме действия основное – блокада калиевых каналов, опосредующих реполяризацию, со снижением выхода калия из клетки, удлинением транс-мембранного потенциала действия и рефрактерного периода (предсердия, желудочки, АВ-сочленение, дополнительные пути) с созданием гомогенных условий для реполяризации по всему миокарду. Блокирует открытые калиевые каналы, поэтому, в отличие от ряда других препаратов 3 класса, эффективность не снижается на фоне тахикардии. Натриевые каналы тоже блокирует, в основном инактивированные (деполяризованные), т. е., в отличие от хинидина, на высокой частоте ритма.

Обладает, кроме того, симпатолитическим и в определенной степени – β -блокирующим (снижает число β -рецепторов) и М-холинолитическим эффектом. Не подавляет внутрижелудочковую проводимость, может использоваться при ее нарушениях.

Главное преимущество – высокая активность при желудочковых тахиаритмиях, резистентных к другим препаратам. Многие считают его наиболее эффективным ААС (~ в 70% случаев). К тому же амиодарон проявляет антиангинальные свойства, в невысоких дозах оказывает позитивный эффект при недостаточности кровообращения (легкой степени), не подавляет функцию левого желудочка (возможно, в связи с умеренным сосудорасширяющим эффектом). Высокоэффективен в отношении аритмий на фоне синдрома WPW и на фоне гипертрофической кардиомиопатии. При поли-топных желудочковых экстрасистолах активен в сочетании с верапамилом.

Как и β -адреноблокаторы (и в отличие от препаратов классов Ia и Ic) снижает летальность у больных после инфаркта миокарда – почти на 30%, целесообразен для профилактики внезапной аритмической смерти – основная область его применения. По результатам метаанализов снижает общую смертность на 13%, а «аритмическую» – на 30%. Особенно удобен у больных с систолической дисфункцией левого желудочка, которым не всегда удается помочь β -адреноблокаторами. Имеются, однако, данные, что у таких больных изменена фармакокинетика препарата, что требует тщательного подбора дозы.

Высокоэффективен при пароксизмальной и устойчивой форме мерцательной аритмии – дает меньше побочных эффектов, чем хинидин и ведет к более выраженному урежению ритма при мерцании. При неэффективности с 6-7 дня к амиодарону можно добавить хинидин (правда, комбинация имеет аритмогенный потенциал, в то время как сам амиодарон – мало аритмогенен).

Эффект после введения внутрь проявляется после довольно длительного латентного периода (7-10 дней).

В это время вводят по 1 г в сутки, затем – поддерживающую дозу – 0,2-0,4 г. Другой вариант – первые 10 дней – по 600 мг в сутки, затем – по 100-200 мг.

При необходимости быстрого эффекта используют капельное внутривенное введение (5% раствор 0,1 мл/кг; 150-300 мг – 1-2 ампулы – за 10-30 мин) – есть данные, что в этой ситуации быстрый эффект связан в основном с β -блокирующим действием.

Вместе с тем препарат довольно токсичен, что ограничивает его применение. Самое опасное осложнение – легочные инфильтраты (острый лекарственный пневмонит) и фиброз («кордароновое легкое») – у 1-15% больных, длительно – более года – использующих препарат, правда лишь при достаточно больших дозах (400-600 мг в сутки, что бывает необходимо при желудочковых аритмиях). При раннем обнаружении и отмене препарата изменения могут исчезнуть.

За счет наличия в структуре йода может вызывать нарушения функции щитовидной железы (чаще по типу гипотиреоза, препятствуя переходу тироксина в более активный трийодтиронин, реже – гипертиреоз с усугублением тахиаритмии). Откладывается в роговице с некоторым нарушением ее прозрачности (ореолы по периферии – обычно эффект проходит через несколько месяцев после отмены).

Следует учесть, что после отмены амиодарон еще остается в организме до 1,5 месяцев, депонируясь в жировой ткани. Препарат не назначают беременным, больным бронхиальной астмой, при наличии блокады сердца или тяжелой недостаточности кровообращения. Детям назначают лишь при неэффективности других вариантов. Существенно повышает концентрацию дигоксина.

Иногда вызывает васкулиты, неврологические расстройства со стороны нижних конечностей. В нагрузочной фазе часто вызывает тошноту и рвоту. Вызывает фотодерматозы, у некоторых – синеватую окраску кожи.

При необходимости комбинирования с другими ААС дозу препарата обычно снижают наполовину.

В какой-то степени сходным с амиодароном ААС является *соталол* – β -адреноблокатор по природе, но с выраженным влиянием на калиевые каналы. Лучше всасывается, чем амиодарон, назначается в дозах 160-320 мг в сутки. По некоторым данным, более эффективен, чем пропафенон, новокаинамид, хинидин, мексилетин у больных с желудочковыми тахикардиями в плане предупреждения смерти и рецидивов. В то же время при фибрилляции предсердий малоактивен.

Выводится почками, при передозировке, в отличие от кордарона, может быть удален с помощью гемодиализа.

Вместе с тем соталол (как и хинидин) довольно часто ведет к возникновению желудочковой экстрасистолы (аритмия типа «пируэт», риск ее ниже, если на фоне лечения интервал QT не превышает 500 мс), может ока-

затя кардиодепрессивный эффект. Риск повышается на фоне применения диуретиков (гипокалиемия). В отдельных исследованиях смертность больных при его применении даже повышалась. *В этом он существенно отличается от «жизнеспасающего» амиодарона.*

Побочные эффекты – как у других β -адреноблокаторов (см. выше).

Пропафенон – (ритмонорм) – по структуре сходен с пропранололом – сочетает электрофизиологические свойства мембраностабилизатора, β -адреноблокатора и блокатора кальциевых каналов. Относится к наименее токсичным препаратам группы 1с как при внутримышечном, так и при внутривенном введении, может дать эффект при резистентности к другим ААС, эффективен при синдроме WPW. Внутрь вводят в дозах 450-600 (до 1200) мг в сутки (таблетки – 150 и 300 мг, их не разжевывают), начиная лечение с меньшей дозы. Всаживание довольно нестабильно и эффективная доза у разных больных может существенно отличаться.

Считается, наряду с амиодароном, одним из наиболее эффективных препаратов для купирования и профилактики пароксизмов мерцательной аритмии у больных без выраженной органической патологии

Препарат не лишен побочных эффектов: возможны диспепсические расстройства, металлический вкус во рту, запоры, снижение остроты зрения, нарушения сна, головокружения, иногда – холестаз, снижение половой потенции. Противопоказан при острой сердечной слабости, кардиогенном шоке, нарушениях проводимости, брадикардии.

Использование ряда антиаритмических препаратов 1 класса (особенно флекаинида, пропафенона, хинидина и прокаинамида) может привести к увеличению числа предсердных импульсов, проведенных к желудочкам. Причины этого феномена различны: ваголитический эффект, уменьшение частоты возбуждения предсердий, переход МА в трепетание предсердий с проведением 1:1. В последнем случае возможно возникновение аберрантного проведения по одной из ножек пучка Гиса, и появившуюся аритмию с широкими комплексами QRS часто ошибочно принимают за желудочковую тахикардию. Поэтому антиаритмические агенты, относящиеся к I классу, не должны назначаться без предварительного применения препаратов, замедляющих атриовентрикулярное проведение (сердечные гликозиды, β -блокаторы или урежающие ритм антагонисты кальция. Правда, для пропафенона это менее характерно, так как он, как уже упоминалось, сочетает свойства препарата группы 1с и β -блокатора).

Несколько активных ААС являются производными фенотиазина. К наименее токсичным при пероральном введении препаратам этой подгруппы (хотя и не очень мощным) относится **этмозин** (морицизин) – группа 1с (некоторыми относится к группе 1в, поскольку укорачивает потенциал действия) – производное фенотиазина, содержащее аминогруппу. Этот препарат получен

и впервые начал применяться в нашей стране. Способен блокировать проведение импульсов как по основным, так и по добавочным пучкам, эффективен и относительно малоопасен при синдроме WPW. Более активен при желудочковых аритмиях, удобен для поддерживающей терапии; у этмозина редко проявляется «феномен ускользания», т. е. исчезновение первоначального позитивного эффекта. При мерцательной аритмии действует довольно слабо.

Чаще всего препарат вводят внутрь. Важно правильно дозировать этмозин: первая доза, по ряду рекомендаций, должна быть «нагрузочной» – примерно 500 мг (10 таблеток) у взрослых, затем по 200-300 мг через 8 часов. Средние дозы – 600-800 мг в день. Внутривенно этмозин вводят до 150 мг (6 мл 2,5% раствора) «болюсом», т. е. быстро – с 10-15 мл физраствора. Малые дозы могут провоцировать экстрасистолию, передозировка ведет к нарушению проводимости, сердечной слабости и судорожному синдрому (обычно при внутривенном введении).

Этацизин – диэтиловый эфир этмозина. Один из наиболее мощных препаратов, активен при желудочковых аритмиях (часто – при неэффективности других ААС). Вместе с тем значительно токсичнее этмозина, осложнения встречаются у 1/3 больных: онемение языка, диплопия, уширение комплекса QRS (обычно сигнал к отмене препарата), часто – аритмогенный эффект. Обычная разовая доза – 1 мг/кг (150-200 мг в сутки), но для снижения риска токсических эффектов некоторые авторы рекомендуют снижать ее в 2 раза. На фоне свежего инфаркта миокарда препарат нежелателен, так как может вызвать блокаду синусового узла. Как и другие препараты группы 1с, опасен и используется ограниченно.

Как ААС используются и препараты раувольфии. **Аймалин** (гилуритмал) – второй алкалоид этого растения (первый – резерпин). Один из лучших препаратов по переносимости, эффективен при суправентрикулярных аритмиях, в том числе при синдроме WPW – многие считают его лучшим препаратом при этой патологии. Активен при желудочковых тахикардиях – при резистентности к аймалину этмозин, дизопирамид, новокаинамид обычно также не эффективны. Этацизин и аллапинин могут оказать действие, но они значительно более токсичны (побочные эффекты – в 30% случаев).

Гилуритмал вводят парентерально, содержащее 2 ампул (50 мг) с глюкозой за 3-5 мин, реже – капельно или внутримышечно (средняя доза – 300 мг в сутки). Аймалин является основой препарата **пульснорма** для введения внутрь. Внутрь вводится и **неогилуритмал** (проаймалина битартрат) – таблетки не разжевывают.

Оба препарата изредка могут вызвать холестаз, гипертермию, агранулоцитоз, нарушения зрения. При быстром введении может снизиться АД. Этацизин, аймалин, аллапинин сейчас используются достаточно редко.

ААС, действующие преимущественно при желудочковых аритмиях

Желудочковые тахикардии (пароксизмальная тахикардия, экстрасистолы высоких градаций), в частности, у больных ИБС, особенно на фоне инфаркта миокарда, представляют серьезную угрозу жизни больного.

От препаратов этой группы требуется минимальный кардиодепрессивный, аритмогенный эффект, отсутствие влияния на проводимость. Этим требованиям в большей степени удовлетворяет группа 1в, «быстрые» ААС, которые блокируют натриевые каналы лишь при достаточно высокой частоте сердечных сокращений (отсюда – меньший риск брадикардии). Группы же 1а и 1с блокируют каналы и на фоне низкой ЧСС.

Основной препарат – **лидокаин** – мембраностабилизатор, кратковременно связывающийся с устьями как активированных, так и инактивированных (деполяризованных) натриевых каналов (не меняет фазу 0 деполяризации, укорачивает потенциал действия, удлиняет диастолу. Наиболее выраженное действие оказывает на пучок Гиса, волокна Пуркинье, миокард желудочков.

Препарат выбора для купирования желудочковых аритмий, возникших на фоне острого инфаркта миокарда. Вместе с тем для профилактики таких аритмий, судя по данным последних исследований, использовать нецелесообразно (в отличие от β -адреноблокаторов).

Эффективен при дигиталисной интоксикации (но требует достаточного уровня калия в миокарде).

Важными для эффективности лидокаина являются доза и темп введения. Обычно первую дозу препарата (80-120 мг – 4-6 мл 2% раствора) вводят внутривенно «болюсом» – за 2-3 мин, одновременно до 400 мг (4 мл 10% раствора) вводят внутримышечно. затем периодически проводят внутримышечные инъекции. Часто приходится вводить внутривенно капельно: 20 мл 2% раствора лидокаина разводят в 10 раз и вводят со скоростью примерно 1 мл в мин (иногда – в течение суток). Препарат в целом малотоксичен, но может вызывать тремор, судороги, при быстром введении – парестезии, сонливость, галлюцинации, изредка – остановку дыхания (как проявление передозировки). Советуют избегать его применения при выраженных цитопениях; как и аймалин, иногда проявляет гепатотоксические свойства. У беременных вызывает сужение сосудов плаценты, у плода – брадикардию.

При **неэффективности** лидокаина используют **новокаиномид** (10 мл 10% раствора с равным количеством физраствора струйно медленно), **этмозин** (150 мг за 3 мин) либо **амиодарон** (150-450 мг за 10-30 мин).

Предложен ряд аналогов лидокаина. В отечественной практике это **тримекаин** – сходный эффект, но слабее; обычно используют 40 мг препарата внутривенно. **Мексилетин** (мекситил) выгодно отличается от лидокаина возможностью приема внутрь (до 1000 мг в сутки, но обычно – 150 мг трижды в день) – он не разрушается

в печени, мощностью действия. Особенно эффективен в сочетании с соталолом. Дополнительный эффект – обезболивание при нейропатиях различного генеза.

Вместе с тем он токсичнее: головные боли, нарушения координации, периферические невриты, тремор, судороги, при приеме внутрь – диспептические расстройства. Один из наиболее аритмогенных препаратов (что признается не всеми). Для лечения острых аритмий мало пригоден, так как приходится длительно подбирать индивидуальную дозу.

Фенитоин (дифенин) – группа 1в (основное применение – при эпилепсии, используют также в эндокринологии) – обладает уникальными свойствами, сочетая снижение возбудимости (отрицательный батмотропный эффект) с повышением проводимости (положительный дромоторопный), т. е. является по этим параметрам прямым антагонистом сердечных гликозидов. Не угнетает сердечных сокращений, эффективен в условиях дефицита калия и даже может способствовать его накоплению в миокарде. Эффективен при аритмиях за счет гликозидной интоксикации (подавляет поздние следовые деполяризации, вызываемые дигиталисом), при сочетанных нарушениях возбудимости и проводимости (синдром Фредерика). Обычно вводят внутрь по 100 мг на прием 1 и 2 день – 5 раз, 3-4 раза, 4 и 5-3 раза (для купирования гликозидной интоксикации). Снижает опасность процедуры дефибрилляции у больных, получавших гликозиды.

Частые осложнения – диспепсические расстройства, атаксия, нистагм. Может вызвать лейкопению, гиперплазию десен, иногда – поражение печени. Более токсичен на фоне барбитуратов, нейролептиков, изониазида. На его фоне может повышаться концентрация других антиаритмических средств и теофиллина.

При желудочковых аритмиях типа «пируэт», при дигиталисных аритмиях эффективно внутривенное введение **сульфата или хлорида магния**. Препараты магния (см. выше) вводят и при наджелудочковых тахикардиях с обратным возбуждением или на фоне синдрома WPW.

Реже при желудочковых аритмиях (резистентных к лидокаину, на фоне отека легких) используют **бретилий** (орнид) – блокатор калиевых каналов с симпатолитическими свойствами (блокирует выход норадреналина в синапс). Вводят по 5-10 мг/кг внутривенно в течение 10-20 мин, реже внутримышечно. Активно накапливается в миокарде. Удлиняет потенциал действия и рефрактерный период в ишемизированных клетках.

Может вызвать тошноту, рвоту, гипотонию за счет симпатолитического действия, усугубить почечную недостаточность.

Большие надежды связывали с мощными препаратами группы 1с – **токайнидом**, **энкаином** и др. Однако анализ результатов их применения выявил повышение летальности и от их применения практически отказались.

Отечественный препарат этой группы **аллапинин** по характеру действия сходен с дифенином (не подавляет

проводимость). Вводят по 100 мг в сутки в 4 приема, внутривенно – до 20 мг. По токсичности близок к этагизину. В мировой практике признания пока не получил.

О некоторых комбинациях ААС уже упоминалось. Большинство комбинаций ведут к усилению основного эффекта, но также повышают токсичность: мембраностабилизаторы групп Ia и Ic – с β -адреноблокаторами, антикальциевыми препаратами; лидокаин или мек-

силетин – с амиодароном или соталолом; амиодарон с хинидином или β -блокаторами. Первоначально целесообразно использовать возможности монотерапии.

Следует отметить, что с развитием хирургических и технических методов коррекции аритмий, в частности, синдрома WPW, роль лекарственных препаратов становится более скромной (в отличие от многих других разделов фармакотерапии).

Основные антиаритмические препараты, формы выпуска, дозы

Препарат	Лекарственные формы	Дозы препаратов
Хинидина сульфат	Табл. 100, 200 и 300 мг капс. 200 и 300 мг пролонгированные табл. по 300 мг	Начальная и поддерживающая доза 200-300 мг 3-4 раза в сут, максимальная доза – 3-4 г в сут Пролонгированные табл. 300-600 мг каждые 8-12 ч
Хинидина глюканат (Хинаглют, Дюра-табс)	Табл. 324 мг раствор для инъекций по 80 мг/мл	Табл. 324-648 мг через 8-12 ч в/м 600 мг, затем при необходимости по 400 мг каждые 2 ч в/в 800 мг в 40 мл 5% раствора глюкозы со скоростью 1мл/мин
Хинидина полигалактуронат (Кардиохин)	Табл. 275 мг	Начальная доза 275-825 мг 1-4 раза в сут, поддерживающая доза – 275 мг 2-3 раза в сут
Дизопирамид (Ритмодан, Ритмилен, Ритмодул, Норпейс и др.)	Капс. 100 и 150 мг капс. 100, 150 и 250 мг пролонгированного действия с индексом «SR»	Нагрузочная доза – 300 мг (масса тела – 50 кг и более) и 200 мг (масса тела – менее 50 кг), суточная доза – 400-600 мг 3-4 раза в сут, поддерживающая доза – 50-100 мг каждые 6 ч Пролонгированные капс. – 300 мг через 12 ч (при массе тела менее 50 кг – 200 мг), максимальная доза – 800 мг/сут
Лидокаин (Ксилокаин, Ксикаин и др.)	Растворы для в/в введения по 10 мл – 1% и 2%, по 2 мл – 2%, для продолжительной инфузии по 40, 100 и 200 мг/мл растворы для в/м введения по 2 мл – 10% и 3 мл 100 мг/мл	Максимальная доза – не более 300 мг в течение 1 ч
Тримекаин (Мезокаин, Месдикаин и др.)	Растворы в ампл.: 2% – по 1; 2,5 и 10 мл 5% – по 1 и 2 мл 0,25% – 10мл 0,5% и 1% – по 2,5 и 10 мл	В/в болюс 80-120 мг – 2% р-ра, затем капельно – 0,1-0,2% р-ра со скоростью 2 мг/мин.
Пиромекаин	Р-р 1% в 5% р-ре глюкозы для в/в введения по 10 мл	В/в болюс 100 мг в виде 2% р-ра, затем капельно в/в 1% р-р со скоростью 3,5 мг/мин., при недостаточности кровообращения – 2-3 мг/мин.
Мексилетин – (Мекситил, Таметил и др.)	Капс. 150, 200 и 250 мг табл. 200, 250 и 300 мг капс. 360 мг пролонгированного действия р-р в ампулах для в/в введения по 250 мг	Табл. и капс. до 250-450 мг каждые 8 ч, макс. сут доза 900 мг, переход с группы Ia на мексилетин можно осуществлять через 6-12 ч после последней дозы препаратов этой группы
Токаинид	Табл. 400 и 600 мг	300-600 мг 3 раза в сут, максимальная сут. доза – 2400 мг
Фенитоин (Дилантин, Дифенин, Эпанутин и др.)	Табл. 30, 50 и 100 мг капс. 30 и 100 мг р-р для парентерального введения по 50 мг/мл в ампл. по 5 мл	В/в медленно 10-15 мг/кг в течение более 1 ч, затем поддерживающая терапия – в табл. или капс. по 400-600 мг/сут

Пропафенон (Ритмол, Ритмонорм, Аритмол, Норфенон и др.)	Табл. и капс. по 150, 250, 300, 375 и 500 мг табл. пролонгированного действия по 250, 500, 750 мг и 1 г р-р для парентерального введения с содержанием пропафенона по 100 и 500 мг/мл	Начальная доза – 150 мг 3 раза в сут, затем каждые 3-4 дня возможно увеличение дозы до 225-300 мг 3 раза в сут, макс. сут. доза 1200 мг в 2-4 приема
Этмозин (Морицизин)	Табл. 200, 250 и 300 мг р-р 2,5% – в амп. по 2 мл	Начальная доза – 200-300 мг каждые 3 дня, при необходимости дозу увеличивают на 150 мг, макс. сут. доза – 900 мг
Этацизин	Табл. 50 мг	Внутрь 50 мг 3 раза в сут, макс. сут. доза – 300 мг
Пропранолол (Анаприлин, Алиндол, Инде- рал, обзидан, кардиол и др.)	Табл. 10, 20 и 40 мг капс. 60 мг р-р 1 мг/мл по 1 и 5 мл р-р 2,5 мг/мл по 1 мл	Внутрь по 40-240 мг/сут. в 2 приема в/в 0,5-1,0 мг через каждые 5 мин, макс. сут. доза – 0,2 мг/кг
Надолол (Коргард, Анабет, надик, бетадол, солгол)	Табл. 20, 40, 80, 120 и 160 мг	Внутрь 1 раз в сут – 20 мг, через 3-7 дней можно увеличить дозу на 20-40 мг, макс. сут. доза 240 мг в 2 приема
Ацебутолол (сектраль)	Капс. 200 и 400 мг	Начальная доза – 200 мг 1-2 раза в сут макс. сут. доза – 1200 мг в 2 приема
Атенолол (Тенормин, Принорм, Гипо- тен, Тенолол, Миокорд и др.)	Табл. 25, 50 и 100 мг р-р Тенормина в/в 0,5 мг/мл	50, 100-200 мг/сут.
Амиодарон (Кордарон, Кординил, Седакорон и др.)	Табл. 200 мг р-р 5% – 3 мл для в/в введения	Нагрузочная доза – 800-1600 мг в 2-4 приема в сут. – 1-3 недели во время еды, после достижения эффекта сут. дозу снижают до 40-800 мг в 2 приема в течение 1-3 нед., а затем и до поддерживающей дозы – 200-400 мг/сут. в 1-2 приема, при угрожаемых для жизни аритмиях – в/в введение до 1000 мг/сут, затем поддерживающая терапия амиодароном внутрь
Соталол (Берлекс, Бетапейс, Сотакор, Соталекс и др.)	Табл. 40, 80, 160, 200 и 240 мг	Суточная доза 80-160-320 мг в 2 приема
Верапамил (Изоптин, Финоптин, Калан и др.)	Табл., драже и капс. 40 и 80 мг р-р для в/в введения 0,25% по 2 и 4 мл	Для купирования аритмии – 240-320 мг/сут в 3-4 приема, для профилактики – 240- 480 мг/сут в 3-4 приема, в/в введение – медленно 5-10 мг – начальная доза, через 30 мин поддерживающая доза – 10 мг
Дилтиазем (Дилзем, Дильрен, Кардил и др.)	Табл. 30 и 60 мг капс. 60, 90 и 120 мг замед- ленного действия р-р для в/в введения по 5мг/мл в амп. 5 мл и 10 мл	270-360 мг/сут. для купирования пароксизма аритмии – болюс 0,25 мг/кг в/в в течение 2 мин (средняя доза на больного – 20-25 мг). В/в длительная инфузия сразу после болюса в дозе 20-25 мг в течение 24 ч
Дигоксин (Ланикор, Ланоксин, Водигал)	Табл. 0,25 мг, амп. для в/в введения 0,025% 1 мл	По 1-2 табл. в день, в/в медленно! 1-2 раза в сутки
Аденозина фосфат (Аденокор)	Амп. 0,3% р-р по 1 мл	В/в быстро 1 мл, через 1-2 мин – 2 мл, при отсутствии эффекта через 2 мин – 4 мл (контроль побочных эффектов!)

Определение

Недостаточность кровообращения – это патологическое состояние, при котором сердечно-сосудистая система не способна доставлять органам и тканям количество крови, необходимое для их нормального функционирования при нагрузке или в покое.

Различают:

1. Сердечную недостаточность кровообращения – патологическое состояние, обусловленное недостаточностью сердца как насоса, обеспечивающего адекватное кровообращение.
2. Сосудистую недостаточность – патологическое состояние, связанное с несоответствием между вместимостью сосудистого русла и объемом циркулирующей крови вследствие недостаточности сосудистого тонуса или/и объема циркулирующей крови (гиповолемия).

По времени развития:

1. Острая недостаточность кровообращения (развивается несколько часов или минут):
 - 1.1. Острая сердечная недостаточность (сердечная астма, отек легких):
 - 1.1.1. Собственно острая.
 - 1.1.2. Обострение хронической.
 - 1.2. Острая сосудистая недостаточность (обморок, коллапс, анафилактический шок).
2. Хроническая недостаточность кровообращения (формируется от нескольких недель до десятков лет):
 - 2.1. Хроническая сердечная недостаточность (осложнение органических поражений сердца).
 - 2.2. Хроническая сосудистая недостаточность (артериальная гипотензия).

Хроническая сердечная недостаточность

Хроническая сердечная недостаточность – это патологическое состояние, при котором дисфункция миокарда приводит к неспособности сердца перекачивать кровь со скоростью, необходимой для удовлетворения метаболических потребностей тканей, или же эти потребности обеспечиваются только за счет повышения давления наполнения желудочков (Евгений Браунвальд, 1988 г.).

Новое определение (Майкл Дэвис, 1995 г.):

Сердечная недостаточность – это мульти-системное заболевание, при котором первичное нарушение функции сердца вызывает целый ряд гемодинамических, нервных и гормональных адаптационных реакций, направленных на поддержание кровообращения в соответствии с потребностями организма. Быстро прогрессирует с однозначно плохим прогнозом.

Отечественное определение ХСН (В. Ю. Мареев, 1999 г.)

ХСН – это синдром, развивающийся в результате различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, приводящих к снижению насосной функции сердца (хотя и не всегда), хронической гиперактивации нейрогормональных систем и проявляющийся одышкой, сердцебиением, повышенной утомляемостью, ограничением физической активности и избыточной задержкой жидкости в организме.

Эпидемиология

Статистика свидетельствует о неуклонном росте числа случаев ХСН во всех странах, независимо от политической и экономической ситуации. Факты о распространенности сердечной недостаточности к середине 90-х годов:

- распространенность клинически выраженной ХСН в популяции не менее 1,8-2,0%;
- среди лиц старше 65 лет частота встречаемости ХСН возрастает до 6-10%, и декомпенсация становится самой частой причиной госпитализации пожилых больных;
- число больных с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) не менее чем в 4 раза превышает количество пациентов с клинически выраженной ХСН;
- за 15 лет число госпитализаций с диагнозом ХСН утроилось, а за 40 лет увеличилось в 6 раз.
- пятилетняя выживаемость больных с ХСН все еще ниже 50%;
- риск внезапной смерти в 5 раз выше, чем в популяции.

Изо дня в день живут с застойной сердечной недостаточностью 2-3 млн. американцев и их число постоянно растет. Ежегодно в США сердечная недостаточность уносит около 230 000 жизней. В западном мире, где растет продолжительность жизни и соответственно количество пациентов с ХСН, бюджеты по здравоохранению и страховые компании несут колоссальные затраты на лечение именно ХСН.

В начале 90-х годов на лечение больных с ХСН в США уходило 5,4 млрд долларов, это существенно больше, чем на организацию службы и лечение пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда (3,1 млрд дол.) или больных раком (2,4 млрд долл.). По данным 1999 г., все прямые и косвенные затраты на лечение ХСН в США превышают 20 млрд долл. в год.

Смертность от ИБС снизилась в развитых странах благодаря длительной лекарственной терапии, применению баллонной ангиопластики коронарных артерий, аортокоронарного шунтирования и тромболитической терапии. Это привело к увеличению числа больных, у которых развивается хроническая сердечная недостаточность и которые умирают именно от нее. Клод Ленфант, директор Национального института сердца, легких и крови США, считает этот феномен серьезным вызовом кардиологам будущего.

Сегодня сердечная недостаточность в какой-то степени омрачает достигнутое повышение выживаемости после острого инфаркта миокарда. Многие больные, пережившие острый инфаркт миокарда, должны мириться с его последствиями, обусловленными тем, что поврежденное, изношенное сердце не способно перекачивать объем крови, достаточный для нормального снабжения всего организма кислородом и питательными веществами. У этих больных лечение может только отсрочить тяжелые проявления сердечной недостаточности. Многим больным приходится жить с сердечной недостаточностью и приспосабливаться к этому состоянию.

Исследования последних лет показали, что 16% больных с ХСН имеют обострение декомпенсации уже в первый месяц после выписки из стационара, а 37% – в течение первых 3 месяцев наблюдения. В чем же причина? Она заключается в очень большой дистанции между знаниями кардиологов, знакомых со всеми (или большинством) современными исследованиями и научными разработками, и реальным воплощением этих результатов практикующими терапевтами (в нашей действительности – участковыми врачами).

Годичная смертность больных с ХСН, несмотря на внедрение новых методов лечения, остается высокой. При I ФК она составляет 10%, при II – около 20%, при III – около 40% и при IV – достигает 66%.

В нашей стране. Россия, очевидно, единственная из стран мира, где диагноз ХСН не является самостоятельным, а раз такого заболевания не существует (оно может лишь быть осложнением чего-либо), значит и боль-

ные с ХСН не попадают в число тех пациентов, которых официально наблюдают кардиологи. Статистики по распространенности и лечению ХСН у нас нет. Иными словами, в России больных с ХСН еще чаще, чем на Западе, лечат участковые терапевты. Россия остается единственной страной в мире, где официально не используется общепризнанная функциональная классификация ХСН. К сожалению, информационная обеспеченность врачей первичного звена в нашей стране все еще низка. Из всех видов фармакоэкономического анализа единственным признаваемым в нашей стране по-прежнему является учет стоимости лекарств. Следовательно, традиция лечить по старинке – дешево и просто (гликозидами и мочегонными) – остается господствующей, и все новые веяния пробивают себе дорогу с трудом и большим опозданием. До сих пор считается легче неоднократно и длительно лечить больного в стационаре, чем назначить рациональную терапию. По данным, представленным на Европейском конгрессе по ХСН в 1999 г., Россия явно выделяется по длительности нахождения в стационаре больных с обострением декомпенсации, а ведь это основная причина роста затрат на лечение больных с декомпенсацией.

Точной статистики о числе пациентов с ХСН в России нет, но, основываясь на имеющихся в мире данных, можно предположить, что их не менее 3-3,5 млн человек. Это только пациенты со сниженной насосной функцией левого желудочка и явными симптомами декомпенсации. По статистике примерно столько же пациентов имеют симптомы ХСН при нормальной систолической функции сердца и вдвое больше число больных с бессимптомной дисфункцией левого желудочка. Так что речь идет о 12-14 млн. больных в России, причем число больных с ХСН продолжает расти.

Этиология

1. Поражение мышцы сердца, миокардиальная недостаточность:
 - 1.1. Первичная (миокардиты).
 - 1.2. Вторичная (постинфарктный кардиосклероз, тиреотоксикоз и др.).
2. Перегрузка сердечной мышцы:
 - 2.1. Давлением (стеноз устья аорты, гипертоническая болезнь).
 - 2.2. Объемом (недостаточность клапанов сердца).
 - 2.3. Комбинированная (сложные пороки сердца).
3. Нарушение диастолического наполнения желудочков (слипчивый перикардит).

Синдром ХСН может осложнять течение практически всех заболеваний сердечно-сосудистой системы. Но главными причинами ХСН, составляющими более половины всех случаев, являются ишемическая (коронарная) болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия или сочетание этих заболеваний.

При ИБС развитие острого инфаркта миокарда с последующим очаговым снижением сократимости

миокарда и дилатацией полости левого желудочка (ре-моделирование) является наиболее частой причиной ХСН. При длительно существующей хронической коронарной недостаточности без инфаркта миокарда может прогрессировать потеря жизнеспособности миокарда, диффузное снижение сократимости («спящий» или гибернирующий миокард), дилатация камер сердца и развитие симптомов ХСН. Эта ситуация трактуется в мире как ишемическая кардиомиопатия.

При артериальной гипертонии изменения миокарда ЛЖ, получившие название гипертонического сердца, также могут быть причиной ХСН. Причем у многих таких больных долгое время сохраняются нормальными сократимость миокарда и фракции выброса левого желудочка, а причиной декомпенсации могут быть нарушения диастолического наполнения сердца кровью.

Из-за недостаточной распространенности хирургической коррекции приобретенные (чаще всего ревматические) клапанные пороки сердца занимают третье место среди причин ХСН в России. Это свидетельствует о недостаточном радикализме практикующих терапевтов, нередко не направляющих таких больных на хирургическое лечение. С современных позиций, наличие клапанного порока сердца в подавляющем проценте требует обязательного хирургического лечения, а наличие стенозов клапанов является прямым показанием к операции.

Патогенез

Принципиальная «новизна» современных представлений о патогенезе ХСН связана с тем фактом, что далеко не все больные имеют симптомы декомпенсации в результате снижения насосной (пропульсивной) спо-

собности сердца. Ниже представлена современная схема патогенеза ХСН, показывающая, что тремя ключевыми событиями на пути развития и прогрессирования ХСН являются:

- заболевание сердечно-сосудистой системы;
- снижение сердечного выброса (у большинства больных);
- задержка натрия и избыточной жидкости в организме.

После заболевания сердечно-сосудистой системы может пройти достаточно большой период времени (например, при артериальной гипертонии, хронической форме ИБС, ДКМП, после перенесенного миокардита или формирования порока сердца) до снижения сердечного выброса (СВ). Хотя при остром крупноочаговом инфаркте миокарда время между возникновением заболевания, снижением выброса и появлением симптомов острой сердечной недостаточности может исчисляться часами и даже минутами. Но в любом случае уже на самой ранней стадии включаются компенсаторные механизмы для сохранения нормального сердечного выброса. С точки зрения современной теории, основную роль в активизации компенсаторных механизмов (тахикардия, механизм Франка-Старлинга, констрикция периферических сосудов) играет гиперактивация локальных или тканевых нейрогормонов. В основном это симпатико-адреналовая система (САС) и ее эффекторы – норадреналин (НА) и адреналин и ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) и ее эффекторы – ангиотензин-II (А-II) и альдостерон (АЛД), а также система натрийуретических факторов. Проблема заключается в том, что «запущенный» механизм гиперактивации нейрогормонов является необратимым

Схема патогенеза ХСН (В. Ю. Мареев, 1995 г.)



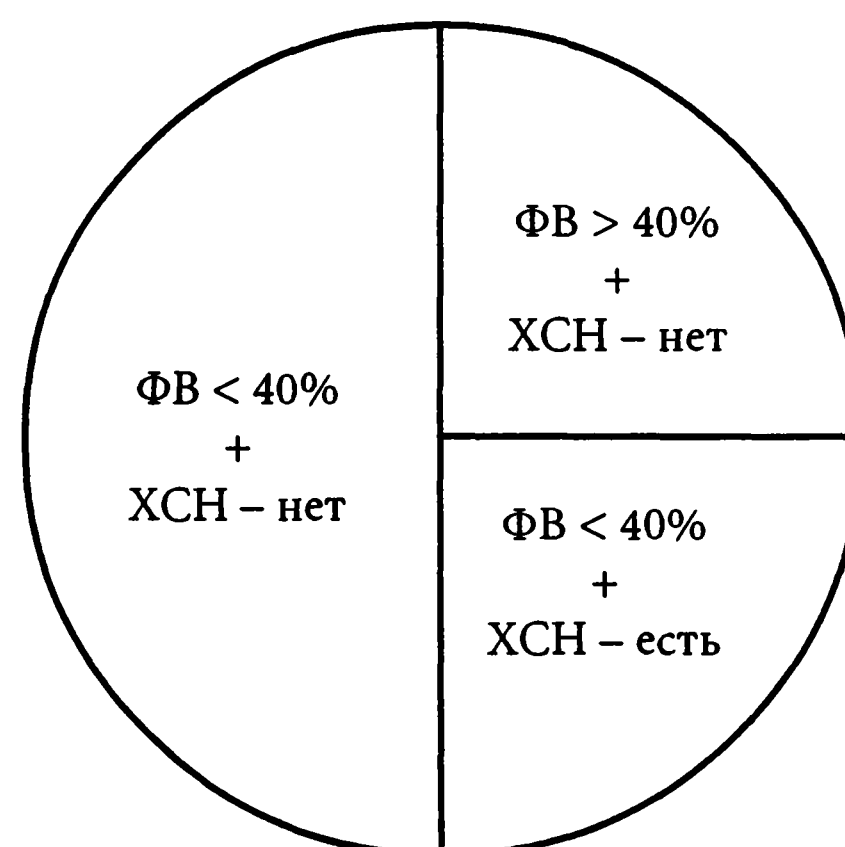
физиологическим процессом. Со временем кратковременная компенсаторная активация тканевых нейрогормональных систем переходит в свою противоположность – хроническую гиперактивацию. Хроническая гиперактивация тканевых нейрогормонов сопровождается развитием и прогрессированием систолической и диастолической дисфункции левого желудочка (ремоделирование). Постепенно снижается сердечный выброс, но классических проявлений ХСН в этот период времени выявить, как правило, не удастся. У больных имеются симптомы самых ранних стадий ХСН, которые выявляются лишь при применении специальных нагрузочных тестов. Эти факты были выявлены и подробно описаны Н. М. Мухарлямовым, Л. И. Ольбинской и др.

В дальнейшем развитие симптомов ХСН (задержка натрия и избыточного количества жидкости) происходит по классическому пути, указанному в виде нижнего круга на схеме. Как видно, после снижения насосной функции сердца происходит вовлечение в патологический процесс других органов и систем, прежде всего почек, что поддерживается активацией циркулирующих нейрогормонов (в основном НА, А-II, АДД). Хроническая активация циркулирующих нейрогормональных систем сопровождается развитием клинических симптомов ХСН по одному или обоим кругам кровообращения.

Кроме того, видно, что у части больных развитие выраженной диастолической дисфункции приводит к прогрессированию расстройств нейрогуморальной регуляции с вовлечением в процесс циркулирующих гормонов и появлению задержки жидкости и явных признаков декомпенсации при сохраненном СВ. Как правило, наибольшую часть этой группы составляют пациенты с артериальной гипертонией. У этих больных длительное наличие повышенного давления сопровождается развитием гипертрофии миокарда ЛЖ, утолщением его стенок. Одновременно увеличивается ригидность миокарда левого желудочка и нарушается его заполнение кровью в диастолу, что может сопровождаться появлением признаков ХСН при нормальном СВ.

Таким образом, не все больные с симптомами ХСН имеют одинаковый механизм развития синдрома. Можно выделить три основных типа пациентов. Половина больных с ХСН (правая половина) имеют явные симптомы декомпенсации сердечной деятельности, в то время как у оставшейся части, несмотря на снижение насосной функции сердца, явные признаки декомпенсации отсутствуют. Среди больных с явными проявлениями декомпенсации лишь половина (правый нижний квадрат) имеет сниженный СВ, а у другой половины диагностируется диастолическая дисфункция левого желудочка. Эта схема получила название «правила половинок». Она показывает, что пациенты с развернутой картиной декомпенсации, застойными явлениями – это лишь видимая часть айсберга, составляющая не более четверти всех пациентов с ХСН.

Правило половинок в диагностике и лечении ХСН (N. Sharpe & R. Doughty, 1998)



Классификация хронической сердечной недостаточности по Стражеско и Василенко (1935 г. с дополнениями)

Стадия I. Начальная, скрытая недостаточность кровообращения, проявляющаяся появлением одышки, сердцебиения и утомляемости только при физической нагрузке. В покое эти проявления исчезают. Гемодинамика не нарушается. Трудоспособность несколько снижена.

Стадия II. Выраженная сердечная недостаточность.

Период А. Признаки недостаточности кровообращения в покое выражены умеренно, толерантность к физической нагрузке снижена. Нарушения гемодинамики в большом или малом круге кровообращения, выраженность их умеренная.

Период Б. Выраженные признаки сердечной недостаточности в покое. Тяжелые гемодинамические нарушения и в малом и большом круге кровообращения.

Стадия III. Конечная, дистрофическая стадия ХСН с выраженными нарушениями гемодинамики, нарушениями обмена веществ с необратимыми изменениями в структуре органов и тканей.

Классификация сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации сердца

Принцип, заложенный в ее основу, прост – оценка физических (функциональных) возможностей пациента, которые могут быть выявлены врачом при целенаправленном, тщательном и аккуратном сборе анамнеза, без применения сложной диагностической техники. Было выделено четыре функциональных класса (ФК):

I класс. Больные с заболеванием сердца, но без ограничений физической активности (синоним – бессимптомная дисфункция ЛЖ). Больной не испытывает ограничений в физической активности. Обычные нагрузки не провоцируют возникновения слабости (дурноты), сердцебиения, одышки или ангинозных болей.

II класс. Больные с заболеванием сердца, вызывающим небольшое ограничение физической активности (синоним – легкая сердечная недостаточность): Умеренное ограничение физических нагрузок. Больной комфортно чувствует себя в состоянии покоя, но выполнение обычных физических нагрузок вызывает слабость (дурноту), сердцебиение, одышку или ангинозные боли.

III класс. Больные с заболеванием сердца, вызывающим значительное ограничение физической активности (синоним – средней степени тяжести сердечная недостаточность). Выраженное ограничение физических нагрузок. Больной чувствует себя комфортно только в состоянии покоя, но меньшие, чем обычно, физические нагрузки приводят к развитию слабости (дурноты), сердцебиения, одышки или ангинозных болей.

IV класс. Больные с заболеванием сердца, у которых выполнение даже минимальной физической нагрузки вызывает дискомфорт (синоним – тяжелая сердечная недостаточность). Неспособность выполнять какие-либо нагрузки без появления дискомфорта. Симптомы сердечной недостаточности или синдром стенокардии могут проявляться в покое. При выполнении минимальной нагрузки нарастает дискомфорт.

Как видно, все очень просто и понятно, хотя и здесь есть некоторые трудности. Как провести грань между, например, умеренным и выраженным ограничением физической активности? Эта оценка становится субъективной и во многом зависит от восприятия больным своего самочувствия и реальной интерпретации этих восприятий больного доктором, который должен в итоге выставить лишь римскую цифру от I до IV.

Однако результаты многочисленных исследований показали, что между ФК имеются достаточно заметные различия. Проще всего определить ФК у пациентов можно по дистанции 6-минутной ходьбы. Этот метод широко используется в последние 4-5 лет в США, в т. ч. и в клинических исследованиях. Состояние пациентов, способных за 6 мин. преодолеть от 426 до 550 м, соответствует легкой ХСН; от 150 до 425 м – средней, а тех, кто не способен преодолеть и 150 м, – тяжелой декомпенсации. То есть тенденция середины и конца 90-х годов – это применение простейших методов для определения функциональных возможностей больных с ХСН.

Таким образом, функциональная классификация ХСН отражает способность больных к выполнению физических нагрузок и очерчивает степень изменений функциональных резервов организма. *Это особенно значимо при оценке динамики состояния больных.* Как раз то, в чем отечественная классификация выглядит безупречной, относится к наиболее сильным сторонам функциональной классификации.

Современная отечественная классификация ХСН, рассмотренная и одобренная ОССН в 2002 г., предусматривает одновременно стадию ХСН по Стражевско-

Василенко и функциональный класс ХСН по Нью-Йоркской ассоциации сердца. Например: ИБС, постинфарктный кардиосклероз (январь, 2003), N II Б, IV ФК по NYHA.

Клиническая картина

I стадия. Жалобы на быструю утомляемость при выполнении обычной физической работы, небольшая одышка, сердцебиение. При внешнем осмотре обращает внимание небольшой цианоз. После 3-5 приседаний у больных число дыхательных движений увеличивается на 50%, учащается пульс. Эти показатели приходят к исходным данным не раньше чем через 10 минут. Граница легких без изменений, дыхание везикулярное с жестким оттенком. Границы относительной сердечной тупости обычно умеренно расширены. Печень и селезенка не увеличены.

IIА стадия. Характерна полиморфность симптомов и синдромов.

Преимущественно **левожелудочковая** недостаточность кровообращения. Жалобы на одышку при физической нагрузке, временами приступы удушья (чаще в ночное время), сердцебиение, появляется сухой кашель, быстрая утомляемость, иногда кровохарканье. При осмотре – небольшая бледность кожных покровов, цианотичный румянец щек типа «бабочки», акроцианоз; холодные, сухие пальцы рук, ног, ладони влажные. Границы легких в норме, при аускультации дыхание везикулярное жесткое, могут быть сухие хрипы. Сердце увеличено влево. Аускультация отражает характер поражения сердца. Часто выявляется синусовая тахикардия, экстрасистолия, мерцательная аритмия. Печень и селезенка не изменены. Отеков нет.

Преимущественно **правожелудочковая** недостаточность кровообращения. Жалобы на тяжесть в правом подреберье, уменьшение диуреза, жажда. При осмотре положение больных активное, одышки в покое нет. Акроцианоз. На ногах отеки. В легких дыхание везикулярное. Сердце расширено вправо, значительно увеличена абсолютная тупость. Печень значительно увеличена, поверхность ее гладкая, край закруглен, болезненный. Иногда можно определить небольшое количество жидкости в брюшной полости.

IIБ стадия. Жалобы на одышку при малейшем физическом напряжении, сердцебиение, тяжесть в правом подреберье, сниженный диурез, плохой сон, слабость, отеки. Повторные приступы сердечной астмы. При осмотре – положение ортопноэ, акроцианоз, асцит и гидроторакс вплоть до анасарки. При аускультации легких дыхание жесткое, сухие и влажные незвучные застойные хрипы. Иногда может определяться гидроторакс. Перкуторно значительное расширение сердца во все стороны – «бычье сердце» (cor bovinum). Аускультативная картина соответствует характеру поражения сердца. Часто выявляется мерцательная аритмия. Печень увеличена в размерах, плотная, поверхность ровная, край заостренный, малобо-

лезненный. Селезенка не увеличена. Может отмечается свободная жидкость в брюшной полости (асцит).

III стадия. Тяжелые субъективные расстройства при минимальных нагрузках или в покое. Неоднократные в течение недели приступы сердечной астмы. Дистрофические изменения органов и тканей. Варианты: кахектический, отечно-дистрофический, некорригируемое солевое истощение.

Параклинические данные в диагностике хронической СН

ЭКГ показывает лишь изменения, характерные для основного заболевания.

По ЭКГ можно определить нарушения сердечного ритма. Изменения комплекса QRS-T могут указывать на перенесенный инфаркт миокарда.

ЭхоКГ позволяет определить размеры левого желудочка и степень его гипертрофии. С помощью ЭхоКГ можно вычислить главный показатель систолической функции сердца – фракцию выброса (ФВ). В норме ФВ равна 55-65%. Уменьшение этого показателя ниже 50% расценивается как снижение глобальной сократительной функции левого желудочка. ЭхоКГ позволяет также увидеть сердечные клапаны и диагностировать их поражение. Этот неинвазивный метод отличается надежностью, безопасностью и быстротой, и при наличии портативного прибора эхокардиографическое исследование можно провести прямо у постели больного или в кабинете врача.

Рентгенография грудной клетки выявляет кардиомегалию и перераспределение кровотока в легочных венах.

Радионуклеидная вентрикулография позволяет точно рассчитать размер и форму желудочков и оценить их функцию с помощью введения в кровь специальных изотопов.

Катетеризация полостей сердца.

Комплекс лабораторно-инструментальных методов диагностики патологии внутренних органов.

Лечение СН

Выбор схемы лечения зависит от основного заболевания, ставшего причиной СН. Принципы лечения включают коррекцию факторов, ускоряющих прогрессирование СН, предотвращение задержки жидкости и натрия, повышение сократимости миокарда, уменьшение нагрузки на сердце и уменьшение застоя в легочных и системных венах. Большое значение имеет тщательное наблюдение за изменениями таких показателей, как вес, ЧСС, АД, потребление жидкости и диурез.

Факторы, ускоряющие прогрессирование СН:

- ишемия и инфаркт миокарда;
- артериальная гипертензия;
- желудочковые или наджелудочковые аритмии;
- инфекции;
- анемии;
- болезни щитовидной железы;

- перегрузка объемом;
- токсические вещества (алкоголь);
- некоторые лекарственные препараты (нестероидные противовоспалительные средства, антагонисты кальция и др.);
- несоблюдение диетических рекомендаций;
- несоблюдение режима приема препаратов.

I. Немедикаментозные способы лечения СН.

Немедикаментозное лечение СН применяют в сочетании с лекарственной терапией.

1. Ограничение физической активности и постельный режим уменьшают нагрузку на миокард и потребление кислорода при декомпенсации СН. После стабилизации состояния необходимо стремиться к восстановлению подвижности на доступном больному уровне. Больным с СН следует стремиться к балансу между покоем и физической активностью. Прогулки или езда на велосипеде на небольшие расстояния не только улучшают работу сердечно-сосудистой системы, но и поднимают настроение. Плавание также очень полезно. Работа на даче – хороший способ перейти от состояния покоя к более высоким физическим нагрузкам. Самое главное, пациент должен установить для себя правильный ритм физических нагрузок и наращивать их постепенно. Эмоциональные перегрузки могут привести к нарастанию симптомов СН, и поэтому должны быть по возможности ограничены. При этом речь идет не только об отрицательных эмоциях.
2. Снижение веса. У тучных больных снижение веса способствует уменьшению ОПСС и потребности миокарда в кислороде. Это достигается уменьшением энергетической ценности пищи.
3. Ограничение потребления поваренной соли. Необходимо снизить потребление поваренной соли до 2 г/сут и ниже, что значительно облегчает лечение СН и позволяет существенно снизить потребность в диуретиках.
4. Ограничение жидкости и воды. Ограничивают водный режим до 1,5 л и менее в сутки, что позволяет уменьшить степень гипонатриемии и снизить перегрузку объемом.
5. Прекращение приема препаратов с отрицательным инотропным эффектом – верапамила, дилтиазема, β -адреноблокаторов, антиаритмических препаратов Ia и Ic классов. Эти препараты могут усугублять СН у больных с низкой фракцией выброса и нарушенной сократимостью ЛЖ. Нестероидные противовоспалительные препараты могут уменьшать эффективность и усиливать токсическое действие ингибиторов АПФ на почки.
6. Алкоголь. Рекомендуются ограничение (до 28,41 мл/сут и ниже в пересчете на чистый этиловый спирт) или полный отказ от употребления алкоголя, т. к. он токсичен и может вызывать аритмии.

7. Кофе. Раньше считалось, что необходимо исключить регулярное употребление кофе, но сейчас взгляды кардиологов на этот вопрос изменились и две чашки кофе в день считаются вполне приемлемыми. Исследования, проведенные кардиологами в Гарварде, показали, что у больных с аритмиями 200 мг кофеина (это примерно две чашки кофе) не усугубляют аритмию.
8. Курение. От курения следует отказаться полностью. ВОЗ рекомендует всем больным с СН категорически воздержаться от курения. Поскольку курение является фактором риска не только рака, но и других заболеваний легких, которые часто усугубляют болезни сердечно-сосудистой системы, то нет ни одного аргумента в пользу продолжения курения. Функция легких ухудшается под влиянием возрастающего давления в венозной системе легких, вызванного сердечной недостаточностью. Нарушается взаимосвязь кровотока и вентиляции с выводом жидкости, что вызывает наиболее частый симптом СН – одышку. Курение еще больше усугубляет неспособность легких нормально выполнять свои функции. Кроме того, никотин вызывает уменьшение коронарного кровотока.
9. Ингаляция кислорода. При гипоксемии ингаляция кислорода способствует уменьшению одышки, увеличивает поступление кислорода к тканям, уменьшает работу дыхания и вазоконстрикцию в легких.

II. Медикаментозная терапия

Лекарственные препараты для длительного лечения ХСН:

I. Основные группы (применение которых обязательно у всех больных, если только нет противопоказаний)

1. Ингибиторы АПФ.
2. Петлевые и тиазидные диуретики (фуросемид, гидрохлортиазид, торасемид).
3. Дигоксин.
4. β -адреноблокаторы (бисопролол, карведилол и метопролол-ZOK).

II. Дополнительные группы (назначаются только по определенным показаниям)

1. Спиронолактон и другие блокаторы альдостероновых рецепторов.
2. Блокаторы AT₁-ангиотензиновых рецепторов (лозартан, вальзартан, кандезартан).
3. Периферические вазодилататоры (гидралазин, нитроглицерин).
4. Калийсберегающие диуретики (амилорид, триамтерен).
5. Амиодарон и дофетилид (для лечения нарушений ритма сердца).
6. Варфарин и другие непрямые антакоагулянты (для профилактики тромбоэмболических осложнений)

III. Препараты, назначения которых следует по возможности избегать

1. Негликозидные инотропные препараты (инозодилататоры).
2. Нестероидные противовоспалительные препараты.
3. Антагонисты кальция (кроме амлодипина, лацидипина и фелодипина).
4. α_1 -адреноблокаторы (празозин, доксазозин).
5. Антиаритмические препараты (кроме амиодарона, дофетилида и азимилида).
6. Антидиабетические препараты из группы тиазолидинеидонов (глитазоны).
7. Трициклические антидепрессанты.
8. Противогрибковые препараты (итраконазол, кетоконазол, тербинафин).
9. Глюкокортикоиды.
10. Литий.

Сегодня, в начале XXI века, с изменением взглядов на патогенез ХСН изменилась и фармакотерапевтическая тактика заболевания. Если раньше основным арсеналом кардиологов в лечении ХСН были диуретики и сердечные гликозиды, то сегодня основное место отводится модуляторам нейрогуморальной системы (ИАПФ, β -адреноблокаторы, антагонисты альдостерона).

Изучение новых звеньев патогенеза ХСН, развитие молекулярной медицины и биологии позволяют нам совершенствовать фармакотерапевтическую тактику этого тяжелого заболевания. Как правило, большинство из вновь созданных препаратов реализуют свое действие на рецепторном уровне.

Ингибиторы АПФ. За последние годы были получены достоверные данные о способности ИАПФ замедлять прогрессирование застойной сердечной недостаточности, снижать летальность, увеличивать продолжительность жизни больных с ХСН, улучшая ее качество.

Механизмы действия ИАПФ у больных ХСН включают: ослабление нейрогуморальных вазоконстрикторного и антидиуретического звеньев и усиление вазодилатирующего компонента патогенеза ХСН; расширение периферических сосудов, снижение преднагрузки и постнагрузки на сердце; снижение артериального давления и урежение ЧСС; уменьшение дилатации камер сердца, регресс гипертрофии миокарда (замедление процесса ремоделирования сердца); увеличение сократительной способности миокарда и сердечного выброса, улучшение диастолического наполнения желудочков; диуретическое и нефропротекторное действие, снижение клубочковой гипертензии; предотвращение электролитного дисбаланса и антиаритмический эффект; улучшение функции эндотелия и антиишемический эффект.

В настоящее время выявляются все новые и новые положительные свойства ИАПФ, например, коронаролитическое и дезагрегационное действие, блокада пролиферации соединительнотканной стромы миокарда, гипогликемическое действие и другие.

Ингибиторы АПФ играют ключевую роль в длительной терапии больных с систолической дисфункцией ЛЖ независимо от наличия или отсутствия клинических

проявлений. Ингибиторы АПФ следует как можно раньше назначать всем больным с ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ, если только у них нет противопоказаний к их применению или указаний на непереносимость ингибиторов АПФ в анамнезе. Начинать терапию ингибиторами АПФ обязательно следует с назначения малых доз препаратов.

Рекомендуемая процедура назначения ингибиторов АПФ:

1. Еще раз оценить необходимость применения диуретиков и вазодилататоров в используемых дозировках.
2. Не допускать чрезмерного диуреза перед началом лечения. В случае применения диуретиков отменить их за 24 ч.
3. Целесообразно начать терапию вечером, когда больной находится в горизонтальном положении, чтобы снизить до минимума возможное негативное влияние препарата на артериальное давление, хотя данных, подтверждающих такую возможность при СН, нет. Если лечение начинают утром, рекомендуется наблюдение за артериальным давлением в течение нескольких часов.
4. Начинать с малых доз и увеличивать до поддерживающих уровней, которые оказались эффективными в крупных исследованиях.
5. При существенном ухудшении функции почек приостановить прием ингибитора АПФ.
6. Избегать назначения калийсберегающих диуретиков в начале лечения.
7. Избегать назначения нестероидных противовоспалительных препаратов.
8. Контролировать артериальное давление и содержание электролитов в крови через 1-2 нед. после каждого последующего увеличения дозы.

Диуретики – единственный класс препаратов из используемых при лечении ХСН, который позволяет эффективно контролировать задержку жидкости. Диуретики вызывают симптоматическое улучшение быстрее, чем другие препараты, используемые при лечении ХСН. Под влиянием диуретиков застойные явления в легких и периферические отеки исчезают в течение нескольких часов или дней, тогда как клинические эффекты ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов могут проявляться лишь спустя недели или месяцы. Петлевой (или тиазидный) диуретик рекомендуется назначать всем больным с признаками задержки жидкости и большинству больных с указаниями на задержку жидкости в анамнезе. Целью лечения диуретиками является достижение эуволемического состояния, в дальнейшем терапию диуретиками продолжают, чтобы предупредить рецидив задержки жидкости.

Диуретики сами по себе неспособны поддерживать стабильное клиническое состояние больных с ХСН в течение длительного времени. Риск декомпенсации ХСН значительно снижается, когда диуретики назначаются в комбинации с ингибитором АПФ, β -адреноблокато-

ром и дигоксином. Выбор оптимальной дозы петлевого (или тиазидного) диуретика является ключевым элементом успешного применения других лекарственных препаратов, используемых для лечения ХСН.

Начальное лечение мочегонными. Петлевые диуретики и тиазиды.

Всегда сочетать с ингибитором АПФ. При скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин тиазиды не назначают, исключение составляет необходимость обеспечения синергизма с петлевыми диуретиками.

При недостаточном ответе на лечение:

1. Увеличивают дозу диуретика.
2. Сочетают петлевые диуретики с тиазидами.
3. При постоянной задержке жидкости назначают петлевые диуретики 2 раза в день.
4. При тяжелой хронической СН добавляют метолазон с частым измерением содержания креатинина и электролитов.

Калийсберегающие диуретики: триамтерен, амилорид, спиронолактон. Применяют только при стойкой гипокалиемии после начала лечения ингибиторами АПФ и диуретиками. Начинают с малых доз, через 5-7 дней осуществляют контроль содержания калия и креатинина с последующим увеличением дозы. Повторные анализы через каждые 5-7 дней до тех пор, пока содержание калия не стабилизируется.

Бета-адреноблокаторы. Изменение взглядов на патогенез ХСН привело к пересмотру возможностей использования β -адреноблокаторов при данной патологии. Появились работы, доказывающие, что применение β -адреноблокаторов может приводить к обратному развитию дилатации левого желудочка или, по меньшей мере, замедлять ее развитие. Официально, с учетом знаний «доказательной медицины», к применению у больных ХСН допущены следующие β -адреноблокаторы: метопролол, карведилол, бисопролол. Бисопролол и метопролол являются кардиоселективными β -адреноблокаторами, последний из которых обладает собственной симпатомиметической активностью. Карведилол относится к группе неселективных β -адреноблокаторов с α_1 -адреноблокирующим действием без собственной симпатомиметической активности.

Существует множество предположений относительно механизма действия β -адреноблокаторов на ремоделирование левого желудочка у больных ХСН. Возможные механизмы влияния β -адреноблокаторов при ХСН включают снижение сердечной активности, улучшение контрактильного синхронизма, блокаду норэпинефрин-опосредованного роста миоцитов, профилактику токсического действия катехоламинов на миоциты/апоптоз, увеличение миокардиального пула катехоламинов, регуляцию функции β -рецепторов, уменьшение центрального симпатического выхода, антиаритмическое действие β -адреноблокаторов, вмешательство в несимпатические гуморальные, паракринные и аутокринные механизмы стимуляции, улучшение миокардиальной

биоэнергетики. При этом уменьшается переполнение кардиомиоцитов кальцием, улучшается диастолическая функция сердца. Благодаря отрицательным инотропному и хронотропному действиям β -адреноблокаторов снижается потребление миокардом кислорода, что на фоне усиления коронарного кровотока приводит к улучшению перфузии миокарда, способствуя при этом выходу части кардиомиоцитов из состояния гибернации. Несмотря на то, что механизм действия β -адреноблокаторов на процессы ремоделирования левого желудочка остается не до конца изученным, доказана их эффективность у больных ХСН при длительном применении. Способность β -адреноблокаторов воздействовать на миоциты и процессы интерстициального роста, вероятно, является ключевым фактором в их способности ингибировать процессы ремоделирования.

Общие правила терапии β -блокаторами.

1. Пациенты должны находиться на терапии ингибиторами АПФ (при отсутствии противопоказаний к ней).
2. Пациенты должны находиться в относительно стабильном состоянии без внутривенной инотропной поддержки, без признаков выраженных застойных явлений.
3. Лечение следует начинать с небольших доз с последующим медленным повышением до целевых терапевтических дозировок, применявшихся в крупномасштабных исследованиях. При условии хорошей переносимости терапии β -блокатором доза препарата удваивается не чаще, чем один раз в 1-2 нед. Большинство пациентов, получающих β -блокаторы, могут наблюдаться в амбулаторных условиях.
4. В начале терапии и процессе титрования могут развиваться преходящие нарушения: гипотония, брадикардия и/или усугубление СН, что требует их своевременного выявления и устранения. С этой целью целесообразно придерживаться следующей тактики:
 - контроль за симптомами СН, признаками застоя жидкости, уровнем артериального давления, частотой сердечных сокращений.
 - при нарастании симптомов СН в первую очередь следует увеличивать дозу диуретиков и ингибиторов АПФ; при неэффективности этой меры – временно снизить дозу β -блокатора.
 - при развитии гипотонии следует уменьшить дозу вазодилататоров, и только при неэффективности этой меры показано временное снижение дозы β -блокатора.
 - при возникновении брадикардии следует уменьшить дозу или прекратить прием препаратов, урежающих частоту сердечных сокращений; при необходимости возможно временное снижение дозы β -блокаторов либо их полная отмена в случае крайней необходимости.
 - по достижении стабильного состояния всегда старайтесь возобновить лечение и/или продолжить титрование β -блокаторов.

5. Если при декомпенсации СН пациент нуждается в инотропной поддержке, то средством выбора следует считать ингибиторы фосфодиэстеразы, поскольку их гемодинамические эффекты не зависят от блокады β -адренорецепторов.

Противопоказания к назначению β -блокаторов при СН:

- бронхиальная астма;
- тяжелая патология бронхов;
- симптоматическая брадикардия или гипотония.

Дигоксин. Сердечные гликозиды не оказывают влияние на смертность больных с ХСН II-III функционального класса, однако несколько снижают общее число случаев смерти и госпитализации. Благоприятные эффекты дигоксина не зависят от характера сердечного ритма, этиологии ХСН (ишемическая или неишемическая кардиомиопатия) и сопутствующей терапии (с ингибиторами АПФ или без них). Кроме того, показано, что лечение дигоксином может ослаблять симптомы сердечной недостаточности, улучшать качество жизни больных и повышать толерантность к физической нагрузке у больных с ХСН легкой и умеренной степени тяжести.

Сердечные гликозиды рекомендуется использовать для улучшения клинического статуса больных с ХСН в сочетании с диуретиками, ингибитором АПФ и β -адреноблокатором. Дигоксин – единственный сердечный гликозид, эффективность и безопасность которого при ХСН изучались в плацебо-контролируемых исследованиях. Поэтому в подавляющем большинстве случаев нет оснований использовать при лечении ХСН другие сердечные гликозиды.

Дигоксин можно назначить, не дожидаясь клинических эффектов от терапии ингибитором АПФ или β -адреноблокатором. С другой стороны, можно начать терапию с назначения ингибитора АПФ и β -адреноблокатора, а дигоксин добавлять лишь в тех случаях, когда нейрогуморальные антагонисты не дают достаточного эффекта. Если больной принимает дигоксин, но и не получает ингибитора АПФ и β -адреноблокатора, ему следует назначить эти нейрогуморальные антагонисты, но дигоксин при этом не отменять. Дигоксин часто назначают больным с ХСН и постоянной формой мерцания предсердий, однако есть данные, что β -адреноблокаторы более эффективно контролируют желудочковый ритм, особенно при физической нагрузке.

Поэтому считается, что применение дигоксина при ХСН более оправдано либо у больных с мерцанием предсердий (обычно в комбинации с β -адреноблокатором), либо у больных с синусовым ритмом и умеренными или выраженными клиническими проявлениями (III-IV функциональный класс), которые уже получают ингибитор АПФ и диуретики.

Начальная и поддерживающая дозы дигоксина, как правило, составляют 0,125-0,25 мг/сут. Низкие дозы (0,125 мг в день или через день) следует назначать больным старше 70 лет, с нарушенной функцией почек

и с низкой «сухой» массой тела. Более высокие дозы (например, 0,375-0,50 мг/сут) редко используются или бывают необходимыми при лечении ХСН. Нет оснований для использования насыщающих доз дигоксина в начале терапии ХСН.

Дигоксин не показан для базисной терапии с целью стабилизации состояния больных с острой декомпенсацией ХСН. Такие больные должны в первую очередь получать надлежащую терапию (обычно лекарства для внутривенного введения). Терапию дигоксином можно назначать одновременно, если предполагается, что она будет проводиться в дальнейшем.

Не следует назначать дигоксин больным с дисфункцией синусового узла или значительной атриовентрикулярной блокадой (если только им не имплантирован постоянный электрокардиостимулятор). Требуется осторожность при лечении дигоксином у больных, которые получают другие лекарственные препараты, способные тормозить функцию синусового узла или атриовентрикулярное проведение (например, амиодарон или β -адреноблокатор).

Блокаторы альдостероновых рецепторов. Спиронолактон – единственный препарат этого класса, который изучался в рандомизированных исследованиях. В крупном длительном исследовании показано, что добавление низких доз спиронолактона (25 мг/сут) к стандартной терапии, включающей ингибитор АПФ, сни-

жает риск смерти и госпитализации у больных с ХСН IV функционального класса (в настоящем или недавнем прошлом). Наиболее выраженные эффекты наблюдались у больных, которые получали также сердечные гликозиды и β -адреноблокаторы.

На основании полученных данных, спиронолактон в низких дозах (25 мг/сут) рекомендуется применять для лечения больных с ХСН III-IV функционального класса, у которых комбинация дигоксина, диуретика, ингибитора АПФ и обычно β -адреноблокатора недостаточно эффективна.

Способ применения и режим дозирования спиронолактона:

1. Оценить, насколько больной соответствует определению тяжелой СН (III-IV ФК по NYHA).
2. Определить содержание калия (ниже 5,0 ммоль/л) и креатинина (ниже 250 мкмоль/л) в сыворотке крови.
3. Назначить спиронолактон в дозе 25 мг/сут.
4. Оценить уровень калия через 4-6 дней.
5. При концентрации калия от 5 до 5,5 ммоль/л следует уменьшить дозу в 2 раза. Если уровень калия выше 5,5 ммоль/л, прием спиронолактона следует прекратить.
6. Если через 1 мес терапии сохраняются симптомы СН и отсутствует гиперкалиемия, целесообразно повысить дозу до 50 мг/сут. Оценить уровень калия в плазме через 1 нед.

Таблица 1

Хроническая сердечная недостаточность – выбор медикаментозного лечения

Систолическая дисфункция ЛЖ	АРА-II	Сердечные гликозиды	Вазодилататор (гидралазин/изосорбид динитрат)	Калий-сберегающий диуретик
Асимптоматическая дисфункция ЛЖ	Не показаны	При мерцательной аритмии	Не показаны	Не показан
Симптоматическая СН (II ФК по NYHA)	При непереносимости ингибиторов АПФ в отсутствии β -блокатора	При мерцательной аритмии; на синусовом ритме при переходе в более легкий класс NYHA	При непереносимости ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов к ангиотензину II	При стойкой гипокалиемии
Прогрессирующая СН (III-IV ФК по NYHA)	При непереносимости ингибиторов АПФ в отсутствии β -блокатора	Показаны	При непереносимости ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов к ангиотензину II	При стойкой гипокалиемии
Терминальная СН (IV ФК по NYHA)	При непереносимости ингибиторов АПФ в отсутствии β -блокатора	Показаны	При непереносимости ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов к ангиотензину II	При стойкой гипокалиемии

Антиаритмические препараты не снижают повышенного риска внезапной смерти, связанной с желудочковыми тахикардиями, у больных с ХСН, зато могут оказывать кардиодепрессивное действие и вызывать декомпенсацию ХСН. Как правило, их не следует назначать при ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ. Исключение составляют лишь амиодарон и дофетилид, которые практически не оказывают отрицательного инотропного действия и потому могут использоваться для предупреждения рецидивов у больных с пароксизмальной формой мерцания предсердий.

При ХСН не рекомендуется использовать **антагонисты кальция**, за исключением амлодипина, лацидипина и фелодипина, которые в отличие от других препаратов этого класса практически не оказывают отрицательного инотропного действия и потому могут использоваться в качестве дополнительных средств для лечения стенокардии или артериальной гипертензии. В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях не обнаружено благоприятного эффекта у больных с ХСН от назначения таких препаратов, как ингибитор нейтральной эндопептидазы экадотрил, неселективный блокатор ЭТ-эндотелиновых рецепторов бозентан, агонист I_1 -имидазолиновых рецепторов моксонидин-ретард, пищевые добавки (коэнзим Q10, карнитин, таурин, антиоксиданты) и гормоны (гормон роста и тиреоидные гормоны).

Аспирин. У больных хронической сердечной недостаточностью III-IV функциональных классов применение препаратов ацетилсалициловой кислоты в дозе более 100 мг в сутки может снижать эффективность ИАПФ и осложнять течение заболевания. Фактором, способствующим снижению эффективности ИАПФ, является дефицит собственных простагландинов в условиях выраженной эндотелиальной дисфункции. Угнетение аспирином брадикинин-опосредованного синтеза простагландинов при применении ИАПФ приводит к их полному дефициту в организме больного. Ацетилсалициловая кислота модулирует действие ИАПФ на нейрогуморальном и эндотелиальном уровнях. Подавление образования простагландинов под влиянием аспирина способствует прогрессированию эндотелиальной дисфункции и развитию гипонатриемии разведения, что является неблагоприятными прогностическими признаками у больных сердечной недостаточностью.

Выбор медикаментозного лечения у больных ХСН представлен в табл. 1.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СРЕДСТВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (СН)

СН, наряду с онкологическими заболеваниями и травматизмом – основная причина смертности в большинстве стран мира. Примерно 25% больных СН умирает через год после установления диагноза; через 5 лет – умирает половина больных (по последним данным – даже через 3 года). Это, в целом, болезнь пожилых людей – ею страдают 6-10% лиц старше 65 лет.

В основе СН чаще лежит снижение сердечного выброса (ударного объема), что ведет к нарушению кровоснабжения тканей на периферии (систолическая дисфункция).

Причин снижения сократительных функций миокарда много: наиболее типичны – инфаркт миокарда (в 2/3 случаев) либо артериальная гипертензия, кроме того – пороки сердца с нарушениями гемодинамики, воспалительные процессы (обычно – ревмокардит), дистрофии, авитаминоз, анемия. Активно исследуется негативная роль повышенного уровня гомоцистеина, а также ФНОα, усиливающего катаболизм и кахексию миокарда. Имеются данные о снижении числа В-рецепторов, а также рецепторов к другим кардиостимулирующим факторам (аденозин, эндотелин). (Изредка могут играть роль и другие причины – например, резкая брадикардия при полной атриовентрикулярной блокаде). В последние годы большое значение придают диастолической дисфункции (например, гипертрофическая кардиомиопатия с нарушением диастолического расслабления и стадии пассивного наполнения и т. д.). Этот вариант (20-40% больных СН) обычно – у пожилых женщин с артериальной гипертензией.

Независимо от причины, снижение сердечного выброса ведет к развитию цепочки типичных патофизиологических нарушений, «порочному кругу». Наиболее существенными являются нейро-гуморальные сдвиги, связанные с компенсаторной активацией взаимосвязанных симпато-адреналовой (САС) и ренин-ангиотензинной (РАС) систем: повышается тонус периферических резистивных сосудов (возрастание постнагрузки или перегрузки давлением), снижается их реакция на гипотензивные стимулы – предсердный натриуретический гормон и простагландины; возникает задержка натрия и воды с повышением ОЦП, что усугубляет венозный застой. При этом в период диастолы сердце интенсивно растягивается поступа-

ющей венозной кровью (повышение «преднагрузки» или перегрузки объемом), что в сочетании с нарушениями трофики ведет к увеличению размеров сердца. Компенсаторная гипертрофия миокарда определяется способностью катехоламинов и ангиотензина усиливать рост миокардиоцитов и повышать продукцию коллагена. В конечном счете за счет хронической гипоксии у больных СН возникают тяжелые дистрофические изменения внутренних органов.

Клиническая картина НК хорошо известна – слабость, одышка, отеки (изолированно или в комбинации); вначале она зависит от преимущественной недостаточности левых или правых отделов сердца, затем различия нивелируются.

При этом летальность коррелирует с уровнем в крови как катехоламинов, так и гормонов РАС.

Для коррекции указанных сдвигов используют многие препараты. В связи с основным заболеванием можно применять антибактериальные, противовоспалительные и другие средства. Традиционно используют диуретики, сердечные гликозиды; позднее – периферические вазодилататоры. Чрезвычайно важным вкладом в терапию СН явились ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). В последние годы произошли кардинальные изменения в оценке роли при СН β-адреноблокаторов.

При этом ценность лекарства определяют 2 основных показателя:

1. Способность уменьшить симптоматику, перевести больного в лучший функциональный класс (по классификации NYHA – Нью-Йоркской кардиологической ассоциации). К 1 классу относятся больные с инструментально диагностированными нарушениями выброса, но без клинических проявлений, к 2 – при появлении симптоматики НК при тяжелой, к 3 – при легкой нагрузке, к 4 – в покое); с тяжестью заболевания в известной мере связано и «качество жизни» больных, которому в последние годы придают большое значение.
2. Способность продлить жизнь больных, уменьшить число умерших за период наблюдения.

Выбирая препарат, ориентируются и на причину возникновения НК, фармакологический анамнез, в про-

цессе лечения оценивают эффективность и безопасность препарата.

Для повышения эффективности любого из препаратов (или их комбинации) требуется снизить больным потребление соли, исключить курение и алкоголь, по возможности – обеспечить регулярную умеренную физическую активность, снизить избыточную массу тела.

Должны быть исключены или назначаться с особой осторожностью препараты, способные ухудшить насосную функцию сердца: антидепрессанты, антиаритмические (кроме амиодарона), антикальциевые (кроме амлодипина), НПВС, препараты лития, карбеноксолон (противоязвенное средство).

Диуретики (Д)

С них ранее традиционно начинало лечение большинство больных СН, а у больных с отечным синдромом это, безусловно, и сейчас препараты первого ряда. Без их применения лишь у немногих больных удастся поддерживать необходимый натриевый баланс.

Считается, что показаны всем больным с «симптомной» СН. Внутривенное их введение эффективно при одышке, кардиальной астме, но и при пероральном введении действуют быстрее других препаратов – застойные явления исчезают через часы или дни (от ИАПФ – через недели или месяцы).

Способны перевести больного в лучший функциональный класс, улучшают качество жизни; позитивное влияние на продолжительность жизни (летальность) четко не установлено (в отличие от ИАПФ).

Критерием эффективности Д (наряду с клиникой) считается снижение массы тела. Если она нарастает (3 дня подряд на 0,5 кг), дозу следует увеличить.

Д выводят жидкость, снижают ОЦК, уменьшают периферические отеки, одышку, снижают венозный возврат и преднагрузку. За счет выведения натрия из стенок сосудов могут снизить периферическое сопротивление и постнагрузку. Непосредственно на сердечный выброс не действуют, активность РАС несколько повышают. Механизм действия практически всех Д связан с частичной блокадой реабсорбции основных ионов (в первую очередь натрия и хлора) в тех или иных отделах нефрона, что ведет, соответственно, к снижению реабсорбции воды.

С клинической точки зрения различают мощные, средней силы и слабые Д (но зато проявляющие калийсберегающие свойства). Последние изолированно обычно не применяются (за исключением спиронолактона), а комбинируются с гипотиазидом.

При СН чаще используют мощные Д, как препараты менее продолжительного действия, не нарушающие ночного сна больного. Последние также необходимы в случаях выраженного снижения клубочковой фильтрации (менее 30-40 мл/мин), когда эффективность тиазидных диуретиков существенно снижается и их изолированное использование может привести к дальнейшему ухудшению фильтрационной функции почек. В тя-

желых случаях применяют комбинацию мочегонных двух указанных групп, что может быть предпочтительнее простого наращивания дозы петлевого диуретика. В то же время по показаниям используют и другие мочегонные (за рубежом – чаще препараты средней мощности, с учетом, однако, того, что при прогрессирующей СН тиазидовые диуретики обычно недостаточны).

Основным традиционно применяемым мощным Д является фуросемид (лазикс). Он секретируется в просвет проксимальных канальцев, блокирует в люминальной мембране восходящего отдела петли Генле (где реабсорбция протекает наиболее интенсивно) активность белка, ведающего трансмембранным переносом ионов натрия, калия и хлора (при нефротическом синдроме фуросемид может связываться с альбумином, а не с переносчиком и активность его снижается). Вторично нарушается всасывание воды.

Введение фуросемида начинают с небольших доз (10-40 мг в сутки) в один, реже два приема; при неэффективности дозу можно увеличить до 80 мг, реже требуются более высокие дозы. Следует тщательно титровать дозы Д: слишком малые дозы неэффективны, слишком большие – ведут к гиповолемии и повышению токсичности ИАПФ (с которыми Д обычно комбинируют).

Считают, что на фоне СН эффект фуросемида пропорционален в диапазоне доз 40-300 мг, затем снижается. (В принципе диапазон его доз весьма широк – при ОПН его вводят до 4000 мг в сутки без выраженных побочных эффектов).

Фуросемид блокирует и карбоангидразу, повышает выделение гидрокарбоната, поэтому, несмотря на потери хлора, алкалоз ярко не проявляется. Эффективен при низком уровне фильтрации – улучшает ее за счет позитивного влияния на гемодинамику.

При введении внутрь доза должна быть примерно в 2-4 раза выше, чем при внутривенном введении (последний вариант используют, когда, несмотря на пероральный прием, задержка жидкости сохраняется).

Чтобы уменьшить ионный дисбаланс, препарат часто вводят 1 раз в 2-3 дня. Целесообразен при сопутствующем бронхоспазме, удобен в сочетании со спиронолактоном или ингибиторами АПФ. Выделяется в основном почками. На фоне ХПН действует в 2 раза дольше.

Противопоказан при печеночной и диабетической коме, механической обструкции мочевыводящих путей, гипокалиемии.

Другие петлевые Д во многом напоминают фуросемид.

Буметанид (буфенокс) – мощнее, у него более длительный эффект, соответственно используется в меньших дозах (порядка 1 мг). Основной недостаток – узкий диапазон доз (2 мг – высшая разовая доза), что затрудняет их индивидуальный подбор. Однако у многих больных стандартная доза препарата достаточно эффективна.

Торасемид – как и фуросемид, блокирует Na-K-Cl-переносчик на люминальной мембране и хлорные ка-

налы – на базальной, причем сродство к переносчику в 100 раз выше, чем к каналам. Биодоступность – 80-100% (у фуросемида – 30-80%). Диапазон доз при СН, артериальной гипертонии – 2,5-300 мг; обычно применяется 5-10 мг (эффект примерно соответствует таблетке мочегоника). Выделяется в основном печенью. Потери калия от этого препарата невелики. Буметанид и торасемид метаболизируются в печени, при ХПН не накапливаются.

Пиретанид в России пока используется ограниченно. Дозу всех этих препаратов у больных СН подбирают (титруют) до достижения «сухой» массы больного.

Этакриновая кислота – (урегит) – второй традиционно используемый в России петлевой Д. Слабее фуросемида, уже диапазон доз (50-500 мг), обычно используют 1-2 мг/кг. Несколько чаще, чем у других препаратов, проявляется ототоксическое действие, при внутримышечном введении раздражает ткани (фуросемид – нет). Однако этакриновая кислота может быть активной при неэффективности фуросемида либо усиливать его действие, поскольку в большей степени влияет на базальную мембрану. В мировой практике используется ограниченно.

Побочные эффекты петлевых Д чаще проявляются при длительном применении.

Атерогенный эффект – клинически обычно слабо выражен, но у больных с гиперхолестеринемией может иметь значение. При этом повышение уровня липидов в анализируемой пробе может быть связано с гемоконцентрацией, поэтому определять их уровень следует вне дачи Д.

Контринсулярный эффект – с повышением уровня сахара в крови – больше выражен у больных сахарным диабетом. Вместе с тем часто гипергликемия, возникающая в начале лечения диуретиками, в дальнейшем не прогрессирует и даже нивелируется.

Ототоксическое (снижение слуха) и нефротоксическое действие чаще проявляются в условиях попутного введения антибиотиков-аминогликозидов. Кроме того, нефротоксичность может усиливаться нестероидными противовоспалительными средствами (диклофенак и аналоги), которые к тому же ослабляют диуретический эффект, частично реализуемый через простагландины, ведут к задержке жидкости. Фуросемид при внутривенном введении может вызывать проходящую глухоту, а урегит – стойкую, в том числе – при введении внутрь.

Потеря калия с гипокалиемией – наиболее частый побочный эффект мощных Д. Усиливается при одновременном использовании ГКС, сердечных гликозидов и когда одновременно не ограничивается прием натрия и воды (соответственно до 5 г и 1,5 литров в сутки). Провоцирует аритмии, гликозидную интоксикацию. При выраженной гипокалиемии повышается риск инфаркта миокарда и его осложнений, снижается реакция на катехоламины и ангиотензин. Возникает миалгия, слабость, ослабление перистальтики вплоть до илеуса, спазм и парез поперечно-полосатых мышц, иногда –

явления рабдомиолиза. В почечных канальцах возможна дегенерация с явлениями полиурии, повышается риск пиелонефрита. Может нарушаться синтез белка, гликогена, повышается риск энцефалопатии на фоне поражения печени. Гипокалиемия до 10% от нормы, однако, никаких нежелательных эффектов не вызывает и в коррекции не нуждается.

Коррекцию проводят препаратами калия (панангин, аспаркам) в высоких дозах; наиболее активен калия хлорид, в неотложных случаях используют поляризующую смесь. Богатая калием диета (картофель, чернослив) обычно высококалорийна, ведет к нарастанию массы тела больных. Высокоэффективно применение калийсберегающих Д.

Потеря кальция с усилением явлений остеопороза – характерна именно для петлевых Д. Ослабляется введением кальция (до 1,5 г в сутки), применением витамина D и ряда препаратов, нормализующих обмен костной ткани; ГКС усиливают остеопороз.

Редкие, но тяжелые осложнения – острый панкреатит, апластическая анемия. За счет задержки выделения уратов могут обостриться симптомы подагры. Используя препараты у беременных, следует помнить о возможности ототоксичности у плода.

Д средней мощности – (*гипотиазид*, *бринальдикс*, *хлорталидон*) используются при СН в нашей стране несколько реже, обычно – при менее выраженной симптоматике (за рубежом – чаще). Их механизм действия сходен с петлевыми Д, мощность ниже, поскольку они действуют в основном в дистальных канальцах почек, где реабсорбция менее интенсивна, чем в петле Генле. Их отличает более длительный эффект – 12-16 часов (с возможным нарушением ночного сна) и несколько более выраженная потеря калия. В то же время они меньше активируют РАС, не ведут к потере кальция (напротив, могут повысить минеральную плотность костей), не вызывают избыточно резкого возрастания диуреза.

Основной препарат – гипотиазид (дихлотиазид) содержит сульфонамидную группировку. Традиционные дозы – 25-75 мг в сутки. Большие дозы обычно не рекомендуются, т. к. основной эффект не возрастает, а побочные – учащаются (хотя ряд авторов при СН рекомендует дозы 2-3 мг/кг). Современный подход – тенденция к снижению суточных доз (12,5 мг), которые у ряда больных дают хороший эффект. Побочные эффекты примерно те же, что у петлевых Д, но обычно мягче выражены.

Бринальдикс (клопамид) несколько активнее гипотиазида, используют в дозе 10-40 мг в сутки. В мировой практике не популярен. Хлорталидон обладает длительным действием (до 3 суток). Вводят через день в дозе 25-100 мг. Чаще его, однако, применяют при артериальной гипертонии.

Рефрактерность к Д (снижение их эффективности) может зависеть от:

– избыточного потребления больным поваренной соли;

- применения НПВС (см. выше);
- развития гипопротеинемии (нередкой при СН) со снижением онкотического давления – ликвидируется введением альбумина, повышением содержания белка в пище;
- ослабления фильтрационной функции почек (за счет снижения перфузии, фильтрационного давления). При этом эффективно (при отсутствии противопоказаний) подключение небольших доз сердечных гликозидов, эуфиллина. У пожилых мужчин аналогично могут действовать анаболические стероиды;
- компенсаторного усиления дистальной реабсорбции натрия – целесообразно добавить дистально действующие диуретики;
- в редких случаях, парадоксально – от развития гипонатриемии, особенно от тиазидов (относительно снижают экскрецию свободной воды; петлевые Д обычно действуют изоосмотически, гипонатриемии способствует обильное питье) с компенсаторной активацией РАС. При этом можно ввести гипертонический раствор хлорида натрия, добавить спиронолактон.

Слабые Д – действуют в дистальном отделе нефрона (дистальные каналы, собирательные трубочки), где всасывается относительно меньшая часть натрия; причем в обмен на ионы калия (проксимально – в обмен на водород). Таким образом, блокируя дистальную реабсорбцию, они одновременно сохраняют в организме калий, препятствуют гипокалиемии от «проксимальных» Д, сердечных гликозидов, ГКС. Есть данные, что калийсберегающие диуретики вводить даже выгоднее, чем соли калия, т.к. последние быстро выводятся из организма.

Спиронолактон (верошпирон, альдактон) – структурный аналог альдостерона. Проникая в ядра клеток надпочечников, подавляет продукцию гормона (на что требуется время, поэтому препарат имеет латентный период около суток). Особенно выгоден в условиях гиперальдостеронизма, связанного с активацией РАС и снижением расщепления альдостерона печенью, функции которой при СН часто нарушены. Обычные дозы – 75-150 мг в сутки (5-6 мг/кг). В этих дозах препарат существенно не снижает АД. Имеются данные о способности верошпирона снижать фиброзные изменения в левом желудочке (индуцируемые альдостероном). Нежелательные эффекты, как и основной, зависят от стероидной структуры: препарат снижает продукцию половых гормонов, особенно в пубертатном периоде (у мальчиков может возникнуть гинекомастия, у девочек – нарушение менструального цикла, у мужчин – снижение потенции). Противопоказан при поражениях почек, в условиях гиперкалиемии. Риск гиперкалиемии, однако, не высок (в том числе при сочетании с ИАПФ).

В исследованиях последних лет (RALES, 1600 больных) показано, что малые дозы спиронолактона (в среднем 27 мг в сутки) при добавлении к ИАПФ существенно снижают смертность и необходимость в госпитализации

больных СН. По-видимому, происходит более полная блокада негативных нейроэндокринных сдвигов, так как выработку альдостерона стимулирует не только АТ-2, но и кортикотропин, эндотелин, вазопрессин.

Согласно современным рекомендациям, спиронолактон вводят тяжелым больным СН в качестве четвертого препарата (в дополнение к Д, ИАПФ, β -адреноблокаторам или дигоксину) под контролем уровня калия и креатинина. Повышать дозу не рекомендуется.

Триамтерен и амилорид – в механизме диуретического действия играет роль блокада натриевых каналов (сходны с гидратированными ионами натрия), а также блокада в дистальных каналах фермента пермеазы. В отличие от верошпирона, который попадает в клетки канальцев с базальной стороны, они поступают через люменальную мембрану. Дают также и магнийсберегающий эффект. Препараты малотоксичны, действуют быстрее спиронолактона, не дают «стероидных» побочных эффектов (хотя и несколько менее выгодны при гиперальдостеронизме). Используют практически только в сочетании с гипотиазидом (триамтерен входит в препарат триампур, амилорид – в препарат модуретик). При этом последний имеет ряд преимуществ: длительное действие (примерно в 1,5 раза) – практически около суток, не вызывает нефротоксичности, нефролитиаза (возникающих у ряда больных при приеме триампура), при сопутствующей гипертонии лучше снижает диастолическое АД (амилорид обладает адренолитическим действием). Тем не менее, масштабные доказательства полезности этих препаратов при СН отсутствуют и в основные алгоритмы лечения СН они не включены.

В организме выведению натрия способствуют натрийуретические факторы – НУФ (наиболее известен – предсердный НУФ, но обнаружены также сосудистый и мозговой), которые разрушаются нейроэндопептидазами. Блокада последних усиливает натрийуретический эффект и может влиять подобно Д. Первый препарат такого рода омпатрилат проходит испытания. Вместе с тем имеются данные о повышении уровня НУФ при СН.

В отечественной практике для диуретического эффекта традиционно используют также настои и отвары (6:200) ряда растений, обладающих также и дополнительными лечебными свойствами. В частности:

- лист березы (*Betula*) – отхаркивающее, желчегонное, противовоспалительное;
- лист брусники (*Vitis idaeae*) – то же, а также снижение перистальтики и метеоризма;
- трава череды (*H. Bidentis*) – улучшение обменных процессов, стимуляция надпочечников, снижение склонности к диатезам;
- трава хвоща (*H. Equiseti*) – более четкий диуретический эффект, кровоостанавливающее, антисклеротическое действие;
- лист ортосифона (почечный чай) – спазмолитик, может улучшить желудочную секрецию – а также ряд других растений.

Следует отметить, что, как правило, эффекты эти малодостоверны и не подтверждены данными контролируемых клинических испытаний.

Сердечные гликозиды (СГ)

В настоящее время расцениваются при СН как препараты 2 очереди. Используются при систолической дисфункции. Безусловным показанием к их применению является лишь сочетание СН с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией). На фоне синусового ритма их используют в низких дозах.

СГ усиливают сердечный выброс – по-видимому за счет способности менять проницаемость мембран, в первую очередь – микросомальных (СГ – стероиды с боковым лактонным кольцом), способствуют выходу ионов кальция в цитоплазму миокардиоцита с блокадой тропомиозина – «фактора расслабления» и усилением сократимости. (Второй путь повышения уровня кальция в цитоплазме – снижение активности кальциевого насоса за счет блокады SH-групп мембранной АТФазы – может определять и токсическое действие СГ). Кроме миокарда, СГ блокируют АТФазу в афферентных волокнах блуждающего нерва (с повышением чувствительности барорецепторов и снижением активности САС) и в почечных канальцах (с уменьшением секреции ренина).

Улучшая перфузию тканей, в частности, почек (где снижают также реабсорбцию натрия), уменьшая венозный застой, преднагрузку, конечное систолическое и диастолическое давление в полостях сердца, СГ способны перевести больного в лучший функциональный класс. При этом у больных с СН (в отличие от здоровых лиц) постнагрузка заметно не возрастает. Эффективность СГ более вероятна у больных с исходной тахикардией и при наличии на ФКГ третьего тона.

Смертность СГ не снижают, а при использовании на ранних стадиях СН могут, видимо, даже ее повысить, возможно, за счет аритмогенного эффекта.

Основным препаратом группы считают дигоксин. Препарат достаточно быстро (спустя минуты) действует при внутривенном введении, хорошо всасывается из кишечника (примерно 60%), что позволяет непосредственно переходить от патентерального к энтеральному введению. Действие препарата длится 3-4 дня (в сутки выделяется 25-30% введенной дозы).

Традиционной считалась необходимость введения в организм «насыщающей» дозы (10-25 мкг/кг), обычно в течение 5-7 дней и затем ее поддержания. Однако современные данные говорят о целесообразности применения более низких доз СГ (в 2-3 раза – порядка 125-250 мкг в сутки, в частности, у пожилых больных и при отсутствии расстройств ритма – не выше 125 мкг).

Такие дозы, как указано выше, помимо достаточно-го инотропного эффекта, подавляют активность САС, нормализуют барорецепторную активность (сосудорасширяющие влияния) у больных НК, действуя в чем то сходно с ИАПФ; риск токсичности при этом значительно снижается.

Применение дигоксина позволяет снизить число госпитализаций, улучшить состояние больных (хотя толерантность к физической нагрузке существенно не возрастает, в отличие от ИАПФ). Если больной СН лечится дигоксином, то при добавлении других групп лекарств отменять его не следует. Позитивный эффект препарата наблюдается независимо от исходной ЧСС, этиологии СН и сопутствующей терапии.

Другие СГ в мировой практике практически не применяются, но в нашей стране продолжают использовать изоланид – при введении внутрь всасывается в 2 раза хуже дигоксина, а также препараты короткого действия строфантин и коргликон (примерно в 2 раза менее активный, чем строфантин), которые вводят внутривенно. Не следует при этом в качестве растворителя пользоваться 20-40% раствором глюкозы – гликозиды окисляются. Препарат длительного действия – дигитоксин используется крайне ограниченно. У детей с выраженной тахикардией («дефект диастолы») вначале назначают препараты калия, магния, в ряде случаев – β -блокаторы и лишь затем – СГ.

Реакция на СГ весьма индивидуальна. Дети требуют более высоких доз, старики – более низких. У полных больных дигоксин рассчитывают на «должную» массу тела. На фоне почечной недостаточности дозу снижают. Неадекватное усиление двигательной активности, повышение потребления соли (и воды) снижают эффективность СГ. Последняя невысока, если СН связана с механическими препятствиями кровотоку (стенотические пороки, легочное сердце), диастолической дисфункцией (ГКМП). При тяжелой дилатационной кардиомиопатии применение СГ повышает смертность.

Эффективность и токсичность СГ усиливают препараты Ca^{2+} , катехоламины, эуфиллин, резерпин, атропин и его аналоги, диуретики, ГКС (за счет потери калия). Хинидин, амиодарон, верапамил повышают концентрацию СГ в крови на 70%.

Интоксикация от СГ ранее обнаруживалась в 5-15% случаев их применения в стационаре, у тяжелых больных – значительно чаще. В последние годы в связи со снижением доз СГ ее частота резко снизилась.

Предрасполагает к ней исходная гипокалиемия, легочное сердце. Проявляется чаще кардиальной (обычно расстройства ритма или проводимости) реже экстракардиальной (диспепсические расстройства, нарушения цветоощущения, у пожилых – депрессия) симптоматикой. В основе терапии – введение калия (в первую очередь – хлорида). Если уровень К выше 4,5 мМ/л (а на фоне АВ-блокады – 3,5 мМ/л) вводить его не нужно. СГ немедленно отменяют; для снижения их всасывания из кишечника вводят вазелиновое масло, холестирамин, неомицин. При аритмиях вводят дифенин – прямой антагонист по влиянию на возбудимость и проводимость – до 0,9 в сутки. Препарат дигибайнд представляет собой антигликозидные антитела. В нашей стране вводят унитиол (донатор SH групп).

Ингибиторы АПФ (ИАПФ) и аналогичные препараты

В условиях контролируемых клинических испытаний высокоэффективной оказалась группа ИАПФ как у амбулаторных, так и у стационарных больных при систолической дисфункции. ИАПФ считаются показанными всем больным СН, независимо от тяжести состояния (от тяжелой до бессимптомной СН, разумеется, с учетом противопоказаний).

Видимо, это связано с эффективной блокадой «компенсаторной» нейрогормональной активности, ухудшающей состояние больных СН.

АПФ (дипептидилкарбоксипептидаза; КФ 3.4.15.1) отщепляет дипептиды с карбоксильного конца олигопептидов различного строения; в частности, от АТ-1 отщепляются гистидин и лейцин.

Связывая АПФ, локализующийся преимущественно в эндотелии легочных капилляров, препараты препятствуют переходу АТ-1 в АТ-2, соответственно блокируя вазоконстрикцию, задержку жидкости (со снижением пре- и постнагрузки).

Снижается количество циркулирующих катехоламинов (блокада САС), тесно коррелирующее с летальностью больных СН, повышается выработка натрийуретического фактора и почечных вазодилатирующих простагландинов. Снижается и разрушение брадикинина, что также вносит вклад в вазодилатацию.

В отношении большинства ИАПФ показана способность снижать гипертрофию миокарда (при этом восстанавливаются скоростные показатели диастолы), кардиальный фиброз и гиперплазию стенок резистивных сосудов. Другие вазодилататоры (гидралазин, миноксидил) такого эффекта не оказывают. Уменьшение размеров сердца способствует проявлению эффекта СГ. Улучшают кровоток в работающих мышцах.

Возможно, ИАПФ препятствуют процессам апоптоза, стимулируемого АТ-2 (программируемая смерть клетки, отличается от некроза тем, что клетка не разрывается, а наоборот, «герметизируется» за счет липидного фактора на ее поверхности с последующим быстрым фагоцитозом и отсутствием окружающего воспаления; макрофаги не вырабатывают провоспалительных цитокинов и активнее вырабатывают противовоспалительные; в клетке из митохондрий выделяется цитохромС – активатор каспаз – особых протеаз).

Препарат ИАПФ 1 поколения – каптоприл, до сих пор считающийся «золотым стандартом». Эффективность подтверждена во многих контролируемых исследованиях. Недостатки: действует непродолжительно, нужно вводить 3-4 раза в день, содержит SH-группу, с которой ряд авторов связывает возникновение нейтропении и наличие нефротоксического потенциала. Вводить нужно натошак, пища снижает всасывание на 30-40%.

Препаратами 2 поколения с пролонгированным эффектом (достаточно вводить 1-2 раза в сутки) яв-

ляются эналаприл – исследован наиболее детально, продемонстрировал высокую эффективность и безопасность, лизиноприл (в связи с особенностями фармакокинетики особенно показан при сопутствующей печеночной недостаточности), рамиприл (более мощное связывание АПФ). Несколько меньше при СН изучены периндоприл (более длительное действие, с лучшим влиянием на тканевый АПФ), цилазаприл и др.

Полное действие препаратов может развиваться к 8-10 дню. Вместе с тем у ряда больных СН эффект может развиваться лишь спустя недели и месяцы. Даже когда видимого эффекта нет, препараты следует принимать неопределенно долго – риск смерти снижается. Начинают лечение больных НК с низких доз (эналаприл – 2,5 мг, каптоприл – 6,25 мг – 1/4 таблетки в сутки), постепенно повышая дозу (эналаприл – до 20 мг) вплоть до достижения эффекта. Четкой связи конечного эффекта с величиной дозы нет, и если у больных непереносимость больших доз – их можно снизить, но лечение необходимо продолжать. Резко обрывать лечение ими нельзя. ИАПФ всасываются независимо от приема пищи.

Препараты хорошо сочетаются (и обычно используются совместно) с Д (гипотиазидом), СГ, чему способствует их калийсберегающее действие; в отличие от диуретиков не вызывают гипергликемии, атерогенного эффекта. В то же время ИАПФ следует сочетать с осторожностью с калийсберегающими диуретиками (верошпирон в низкой дозе – 75 мг не повышает их опасности, хотя контроль уровня калия необходим) либо калиевыми добавками. В последние годы рекомендуется сочетать ИАПФ с β -адреноблокаторами. НПВС снижают их эффективность (в отношении аспирина это не доказано). У некоторых больных с декомпенсацией ИАПФ могут ослабить эффективность Д, в этом случае их временно отменяют.

При СН на фоне стенотических пороков ИАПФ должны назначаться с особой осторожностью – описан феномен «обкрадывания», видимо, за счет снижения перфузионного давления. В случае НК на фоне острого инфаркта миокарда наиболее целесообразно вводить их с 3-го дня. Используют (наряду с антикальциевыми препаратами) и при первичной легочной гипертензии.

При возникновении гипотонии в начале лечения снимают ограничения в потреблении натрия, снижают дозы или отменяют Д; обычно гипотония не рецидивирует.

Наиболее частый побочный эффект (в 5-10% случаев у больных белой расы, до 50% – у китайцев) – сухой кашель (за счет накопления брадикинина, возможно, субстанции Р и энкефалинов, которые в норме расщепляются АПФ) – появляется на 2-3 месяце применения. Здоровью он не угрожает.

ИАПФ противопоказаны у беременных, особенно во 2-3 триместре (нарушают развитие системы РАС у плода); могут вызвать явления ангионевротического отека (помощь – адреналин, ГКС), иногда вызывают лейкопе-

нию, нарушение функции почек (чаще – каптоприл в больших дозах, при умеренной азотемии лечение продолжается). У большинства больных, однако, функция почек улучшается. Препараты широко используют у больных с гипертензией и почечной недостаточностью, диабетической нефропатией – прогрессирование поражений замедляется, снижается микроальбуминурия.

Альтернативой ИАПФ при СН в отдельных случаях (в основном при их непереносимости) могут быть препараты группы зартанов (лозартан, валзартан, эпрозартан и др.) механизм действия которых заключается в блокаде рецепторов к ангиотензину-2 (АТ-2), а эффекты во многом сходны с ИАПФ. Главное их преимущество – отсутствие кашля. Вместе с тем, по данным контролируемых испытаний, эти препараты при СН в целом уступают ИАПФ и полноценной заменой не являются. Более успешно эта группа применяется при артериальной гипертензии.

β-адреноблокаторы

Согласно современным представлениям, эта группа должна использоваться практически у всех больных СН при отсутствии противопоказаний, например, бронхообструкции (ранее их использовали в основном на фоне дефектов диастолы, например, при гипертрофической кардиомиопатии; существовало представление, что при систолической дисфункции они противопоказаны).

Сейчас получены достоверные данные, что при длительной терапии после первичного снижения сердечного выброса β-адреноблокаторы могут вторично его увеличить, блокируя процессы ремоделирования с переполнением кардиомиоцитов кальцием, нарушением расслабления на фоне хронической гипоксии и гиперплазией (кардиомиопатия потребления). К тому же на их фоне ниже риск аритмий. Могут усиливать кардиопротективный эффект ИАПФ, рекомендуется при СН их комбинировать, при этом, по мнению экспертов, комбинация невысоких доз β-адреноблокаторов и ИАПФ лучше, чем монотерапия высокими дозами ИАПФ. Эффективность не зависит от степени дисфункции миокарда.

β-адреноблокаторы (карведилол – с дополнительным α-блокирующим эффектом, кардиоселективные препараты метопролол, бисопролол и др.) защищают миокард от избыточной адренергической активации, снижают тахикардию, необходимость в госпитализации, улучшают прогноз жизни. Начинают с малых доз (5-10 мг в сутки), постепенно повышая их в течение 4-6 недель (при идиопатической дилатационной КМП). Улучшение состояния больных наблюдается через 2-3 месяца. При этом лечение β-адреноблокаторами рекомендуется проводить «неопределенно долго».

В исследовании CIBIS бисопролол (на фоне классической терапии СН) снижал риск смерти на треть и примерно так же – метопролол длительного действия (200 мг однократно – в исследовании MERIT-HF на 4000 больных, досрочно прекращенном ввиду явного

благоприятного эффекта). В то же время данные других исследований не столь благоприятны.

При кратковременном введении β-адреноблокаторов состояние больных могло ухудшаться – при выраженной декомпенсации препараты временно отменяют.

Во всяком случае, следует начинать с малых доз (в 4 раза меньших, чем при АГ) и мониторировать состояние больных.

Ценность В-блокаторов при диастолической дисфункции (когда больные плохо переносят все остальные кардиотропные препараты) по-прежнему не оспаривается.

Побочные эффекты β-адреноблокаторов хорошо известны. На практике у больных СН, обычно в начале лечения, наблюдают гипотонию (β-адреноблокаторы и ИАПФ лучше вводить в разное время), задержку жидкости (увеличивают дозу диуретика), брадикардию и блокады (обычно бессимптомные). Выраженная слабость в сочетании с периферической гипоперфузией требует отмены препаратов.

Периферические вазодилататоры

Патогенетическая роль нейрогормональной активации (САС, РААС) с явлениями артериальной и венозной вазоконстрикции в прогрессировании СН явились основанием к использованию вазодилататоров, которые классифицируются как преимущественно венозные, преимущественно артериальные и смешанного действия.

Венозные вазодилататоры расширяют емкостные сосуды, усиливают депонирование крови, снижают венозный возврат, уменьшают перерастяжение сердца в диастоле, т. е. снижают преднагрузку.

Основная группа – нитраты, в основном – изосорбид динитрат (нитросорбид) или мононитрат, оказывающий профилактический эффект. В основе эффекта нитратов – структурное сходство с эндотелиальным фактором расслабления – по современным представлениям – NO – окиси азота, вырабатываемой в микроколичествах (пикограммы) в эндотелии сосудов (наряду с вазоконстриктором эндотелином, ТАП, простациклином). В больших количествах (нанограммы) NO вырабатывается при разнообразных патологических процессах, участвуя в их реализации. У здоровых людей нитраты могут снизить сердечный выброс, но на фоне снижения функции левого желудочка – повышают его.

Артериоларным вазодилататором считают гидралазин (апрессин); более современный его аналог – эндралазин. Расширяя артерии, снижает периферическое сопротивление, постнагрузку. Дополнительным позитивным эффектом его является некоторое увеличение сердечного выброса (при АГ это может быть недостатком).

Сегодня изолированное использование при СН как венозных, так и артериоларных вазодилататоров совершенно определенно не рекомендуется, так как повышает смертность. Естественно, при сочетании СН с ИБС нитраты используют как антиишемические средства.

Комбинация гидралазина и нитросорбида (на фоне базисной терапии) снижала смертность и повышала сердечный выброс у больных СН в условиях контролируемых проспективных исследований (хотя и не очень ярко). Ее рекомендовали как альтернативу при непереносимости ингибиторов АПФ или при неэффективности начальной терапии ИАПФ или Д (при отсутствии задержки жидкости). В последние годы и эта комбинация популярность утратила.

Относительно новым препаратом с аналогичным механизмом действия является никорандил – первые результаты применения при застойной СН и ИБС обнадеживают. Не изменяет ЧСС, отмена требуется лишь у 5% больных.

Негликозидные инотропные препараты

Их обычно используют при острой СН (послеоперационная СН, кардиогенный шок), при неэффективности других средств. Чаще используется группа «инодилаторов» – дофамин или добутамин. Усиливают сердечный выброс за счет стимуляции дофаминовых рецепторов миокарда (дофамин) либо β_1 -рецепторов (добутамин) и в то же время, в отличие от норадреналина, не повышают периферического сопротивления и даже могут расширять сосуды (например, почек, легких). В меньшей степени вызывают тахикардию.

Дофамин вводят со скоростью от 20 до 150 мкг/мин, растворив 50 мг в 250 мл 5% раствора глюкозы, добутамин – 4-30 мкг/кг/мин. При передозировке клиника сходна с действием катехоламинов. Свойства инодилаторов проявляют также β -адреномиметики – форсколин и ксамотерол (опыт применения этих препаратов пока невелик).

Более мощный норадреналин, стимулируя миокард, одновременно повышает периферическое сопротивление. Подбирают дозу, поддерживающую систолическое АД у нормотоников не выше 90 мм рт. ст.

Мнение о других препаратах этой группы (ибопамин – 50-200 мг в день внутрь, веснаринон) неоднозначно. Иногда используют длительную инфузию этих препаратов при терминальной СН как паллиативную меру. Прерывистое их использование вело к повышению риска смерти больных СН.

В случае возникновения у больного отека легких кардиального генеза фармакотерапия должна проводиться по следующим направлениям:

1. Уменьшение гипоксии: кислородотерапия 40% кислородом через спирт или антифомсилан для снижения образования пены; в последние годы добавляют длительное (несколько суток) ингаляционное введение очень низких концентраций оксида азота – снижает давление в малом круге и предупреждает адгезию и агрегацию тромбоцитов. Можно этанол (5 мл в 15 мл 5% глюкозы) ввести внутривенно.
2. Снижение гидростатического давления в малом круге за счет расширения его сосудов: препаратами пер-

вого выбора могут быть морфин или промедол (но не другие опиаты! – повышают давление в малом круге), а также нитроглицерин (2 таблетки под язык либо капельное внутривенное введение), дроперидол (одновременно снижает системное АД, подавляет психомоторное возбуждение), усиливает эффекты наркотических анальгетиков, эуфиллин (снижает сопутствующий бронхоспазм, но может повысить потребность миокарда в кислороде, вызвать тахикардию), пентамин или клонидин (в условиях достаточно высокого системного АД); следует избегать гипотонии (ниже 90-100 мм рт. ст.).

3. Усиление сердечного выброса: парентеральное введение сердечных гликозидов (эффективность которых многим авторам представляется сомнительной). Негликозидные инотропные препараты нежелательны – повышают тонус сосудов малого круга, предпочтителен при необходимости добутамина.
4. Снижение ОЦП: внутривенное введение мощных диуретиков. Фуросемид (20-40 мг) обладает и кратковременным вазодилатирующим эффектом.
5. Снижение проницаемости стенок альвеол для жидкости: мембраностабилизирующим действием обладают ГКС (они удобнее на фоне системной гипотонии) и антигистаминные препараты (целесообразны на фоне повышенного системного АД). Чаще ГКС применяют при некардиогенном отеке легких (острый респираторный дистресс-синдром – травмы, шок, отравления) наряду с антиагрегантами и препаратами сурфактанта.

Циклофосфан, лидокаин, амфотерицин, по ряду данных, способны провоцировать отек легких.

Активность препаратов «трофического действия» при НК невысока. В условиях сопутствующей ИБС определенное значение имеют инозин (рибоксин) – производится в основном в России, кофермент Q, цитохром C (цитомак), триметазидин (предуктал), проявивший эффект в условиях контролируемых испытаний, улучшает утилизацию глюкозы с одновременным снижением использования миокардом жирных кислот. Препараты позитивно влияют на метаболизм миокарда. Считают, что при НК его надо применять только в дополнение к ИАПФ.

Теоретически могут оказать позитивный эффект пиридоксин, кобаламин, фолиевая кислота, снижающие уровень гомоцистеина.

Роль «традиционных» средств (АТФ, кокарбоксилазы) сомнительна. Фосфаден, основу которого составляет АМФ, усваивается лучше, чем АТФ и, возможно, дает мембраностабилизирующий и дезагрегантный эффект.

Подводя итог, следует подчеркнуть, что выбор препаратов важен, но не менее важны – дисциплина, регулярность лечения, тщательный подбор доз, своевременная реакция (в том числе и «фармакотерапевтическая») на все изменения в состоянии больного.

Сердечная астма и отек легких

Сердечная астма и отек легких — это пароксизмальные формы кардиогенного затруднения дыхания, обусловленного выпотеванием в легочную ткань серозной жидкости с образованием интерстициального отека (при сердечной астме) и альвеолярного, со вспениванием богатого белком транссудата (при отеке легких).

Этиология

1. Первичная острая левожелудочковая недостаточность:
 - инфаркт миокарда;
 - гипертонический криз;
 - острый нефрит.
2. Острые проявления хронической левожелудочковой недостаточности:
 - митральные пороки сердца;
 - аортальные пороки сердца;
 - хроническая аневризма левого желудочка;
 - застойная СН.

Патогенез

Основной патогенетический фактор – повышение гидростатического давления в легочных капиллярах. Провоцирующими факторами являются: физическое или эмоциональное напряжение, гиперволемиа (гипергидратация, задержка жидкости), увеличение притока крови в систему малого круга при переходе в горизонтальное положение и др.

Приступ острой сердечной недостаточности сопровождают возбуждение, подъем АД, тахикардия, тахипноэ, усиленная работа дыхательной и вспомогательной мускулатуры, – все это повышает нагрузку на левый желудочек и снижает эффективность его работы.

Присасывающее действие форсированного вдоха ведет к дополнительному увеличению кровенаполнения легких.

Гипоксия и ацидоз сопровождаются дополнительным ухудшением работы сердца, нарушением цент-

ральной регуляции, повышением проницаемости альвеолярной мембраны. Это, в конечном итоге, снижает эффективность медикаментозного лечения.

Клинические проявления

Предвестники и стертые формы. Усиление (появление) одышки, ортопноэ. Удушье, покашливание или только саднение за грудиной при небольшой физической нагрузке или при переходе в горизонтальное положение. Аускультативно – ослабленное дыхание и скудные хрипы в легких ниже углов лопаток.

Сердечная астма. Удушье с кашлем, свистящим дыханием. Больной обычно пробуждается под утро после кошмарных сновидений с чувством стеснения в груди и удушья, вынужден сесть в постели (ортопноэ). Дыхание затруднено, вспомогательные мышцы участвуют в акте дыхания, лицо и грудь покрыты потом. Пульс учащен, напряжен, часто аритмичен. Умеренный цианоз губ и шеи. При аускультации легких выдох не удлинен, дыхание жесткое, сухие рассеянные хрипы. В нижних отделах сзади – скудные мелкопузырчатые хрипы, которые указывают на надвигающийся переход сердечной астмы в отек легких. При аускультации сердца тахикардия, иногда ритм «галопа»; «раздвоение 2-го тона» над легочной артерией.

Отек легких. Возникает либо внезапно, либо в результате нарастания тяжести сердечной астмы. Его характеризует страх смерти, клочущее дыхание, которое часто слышно на расстоянии, и пенообразование с выделением белой или розовой мокроты при кашле через рот и даже через нос. При аускультации легких выслушиваются над всеми легочными полями обильные мелко- и среднепузырчатые хрипы.

Лечение

Острая сердечная недостаточность – критическое состояние, требующее неотложного и эффективного лечения.

Главная цель – снизить преднагрузку и поддержать оксигенацию.

1. Кислород. С помощью маски или носового катетера больному подают газовую смесь с высокой концентрацией кислорода (до 100%, предпочтительно

под положительным давлением). Это повышает внутриальвеолярное давление, препятствует трансудации жидкости из альвеолярных капилляров, ограничивая венозный возврат в грудную клетку и снижая давление в легочных капиллярах.

2. Морфин. Введение морфина сульфата (4-6 мг в/в или 10-15 мг в/м) может ослабить тревожное возбуждение, вызвать преходящую дилатацию артерий и вен, снизить частоту дыхания и сердечных сокращений и уменьшить тем самым работу сердца и дыхания.
3. Нитроглицерин. Сублингвально, весьма эффективное средство, вызывающее дилатацию вен и отток крови из грудной клетки. Сначала нитроглицерин можно ввести в/в.
4. Положение больного. Больной должен находиться в положении сидя, спустив ноги с кровати (ортопноэ). Это способствует уменьшению венозного возврата.
5. Венозные жгуты. Эффективно последовательное перекрытие кровотока при помощи манжет, используемых для измерения АД и накладываемых на три конечности (за исключением той, через которую осуществляется в/в введение препаратов). Манжету раздувают под давлением, средним между систолическим и диастолическим. Каждые 15-20 мин. давление в манжете снижают и процедуру повторяют на другой конечности.
6. Кровопускание. Хорошего эффекта можно добиться быстрым кровопусканием (от 300 до 500 мл).
7. Диуретики. Внутривенное введение быстродействующих диуретиков (40 мг фуросемида или 50 мг этиакриновой кислоты) может вызвать мочеотделение через 15-20 мин, но раньше диуретического эффекта наступает дилатация вен.
8. Сердечные гликозиды. Большинство больных с острым отеком легких удается успешно лечить без сердечных гликозидов, но позднее эти препараты могут оказаться необходимыми для предупреждения рецидивов. Если сердечные гликозиды все-таки используются, их следует назначать в малых дозах, учитывая быстрое изменение состояния больного, в том числе интенсивный диурез. Первоначально назначается не более 50% дозы полной дигитализации.
9. Дофамин (добутамин). Для улучшения функции сердца, особенно когда низкий сердечный выброс вызывает гипотензию, можно ввести в/в дофамин и/или добутамин.
10. Необходимо тщательно искать причину отека легких:
 - при клапанных пороках сердца внезапное начало тахикардии (например, при трепетании и мерцании предсердий) может спровоцировать отек легких, который поддается лечению кардиоверсией;
 - при отеке легких, развившемся на фоне гипертонического криза, эффективно введение вазодилаторов (например, гидралазина или нитропрусида).

Кардиогенный шок

Кардиогенный шок — это шоковое состояние, развившееся в результате относительного или абсолютного падения сердечного выброса, обусловленного не уменьшением объема циркулирующей крови, а кардиальными факторами.

Этиология

1. Нарушения сократительной функции левого желудочка:
 - инфаркт миокарда;
 - миокардиты;
 - кардиомиопатии;
 - токсические поражения миокарда.
2. Нарушения внутрисердечной гемодинамики из-за механических причин:
 - разрыв клапанов, хорд, папиллярных мышц;
 - разрыв межжелудочковой перегородки;
 - тяжелые пороки сердца;
 - шаровидный тромб предсердий;
 - опухоли сердца.
3. Нарушения ритма и проводимости сердца:
 - тахикардии;
 - брадикардии;
 - АВ-блокады.
4. Нарушения диастолического наполнения левого желудочка – тампонада сердца.

Наиболее частая причина кардиогенного шока – инфаркт миокарда. Летальность при нем превышает 90%.

Классификация кардиогенного шока при инфаркте миокарда

- Истинный кардиогенный шок.
- Рефлекторный кардиогенный шок.
- Аритмический кардиогенный шок.
- Ареактивный кардиогенный шок.

Патогенез

Ведущим механизмом патогенеза кардиогенного шока при инфаркте миокарда является снижение минутного объема сердца. Оно обусловлено, в первую очередь, уменьшением массы функционирующего миокарда левого желудочка, а также рефлекторными влияниями из очага поражения. Имеется тесная связь между величиной очага некроза и выраженностью недостаточности кровообращения: тяжелый кардиогенный шок является, как правило, следствием обширного инфаркта миокарда, а при самой тяжелой, ареактивной его форме, когда никакие медикаментозные средства не помогают, некроз обычно превышает 50% миокарда левого желудочка. Иногда шок развивается при не обширном и даже мелкоочаговом инфаркте миокарда. В таких случаях большую роль играет состояние непораженных участков миокарда, которые оказываются под патологичес-

ким рефлекторным воздействием очага поражения левого желудочка.

В стабилизации гемодинамики существенную роль играет общее периферическое сопротивление. При кардиогенном шоке общее периферическое сопротивление возрастает, однако в меньшей степени, чем снижается сердечный выброс. Это обуславливает падение АД.

Уменьшение минутного объема, снижение АД и резкое повышение тонуса периферических сосудов создают неблагоприятные условия для органной и тканевой гемоциркуляции. При шоке уменьшается кровоток во всех жизненно важных органах, что может вести к образованию некрозов в печени, язв в желудочно-кишечном тракте вплоть до тяжелого желудочно-кишечного кровотечения. Резкое уменьшение фильтрационной функции почек приводит к азотемии. Изменяются реологические свойства крови: повышается вязкость, усиливается агрегация форменных элементов крови, образуются множественные микротромбы. Это еще больше нарушает питание органов и тканей, могут появиться очаги некрозов (к примеру, при тяжелом кардиогенном шоке описаны случаи некрозов кончика носа, ушных раковин и т. п.). В результате прогрессируют метаболические расстройства и усиливаются нарушения функции внутренних органов, в том числе и сердца. Так замыкается порочный круг. Поэтому, чем больше проходит времени от появления первых симптомов шока до начала лечения, тем более выражены расстройства функции внутренних органов, которые постепенно становятся необратимыми, и тем хуже прогноз.

Клиническая картина

Клиническая картина кардиогенного шока складывается из характерного симптомокомплекса, отражающего нарушения перфузии тканей и органов:

- артериальная гипотония (систолическое АД 80 мм рт. ст. и ниже) и уменьшение пульсового давления до 20 мм рт. ст. и менее;
- олигурия (анурия) до 20 мл/час и менее;
- нарушение сознания (заторможенность);
- нарушение периферического кровообращения: бледность, иногда мраморность кожных покровов, особенно на конечностях, снижение кожной температуры, акроцианоз;
- метаболический ацидоз;
- следует подчеркнуть, что при шоке нет патогномичного симптома, поэтому диагноз основывается на совокупности клинических признаков.

Лечение кардиогенного шока при инфаркте миокарда

Лечение кардиогенного шока определяется особенностями его патогенеза в каждом конкретном случае.

1. Лечение рефлекторной формы шока:

- начинают с того, что на 15-20° приподнимают ноги, чтобы увеличить приток крови к сердцу;

- при брадикардии показано введение атропина 0,5-1,0 мл 0,1%-го раствора в/в;
- наркотические анальгетики. Для успешного лечения любой формы шока при инфаркте миокарда необходимо адекватное обезболивание. Учитывая, что наркотические анальгетики могут усилить гипотонию, целесообразно их введение комбинировать с симпатомиметиками, например с мезатоном 0,3-0,5 мл 1%-го раствора;
- лечение дополняют введением кровезаменителей. Предпочтительно использовать реополиглюкин (начальная доза 200 мл), который благоприятно влияет на реологические свойства крови и микроциркуляцию. Вводить реополиглюкин следует достаточно быстро – около 20 мл/мин, чтобы скорость выхода жидкости из сосудистого русла была меньше скорости вливания. Общий объем введенных в/в плазмозаменителей в отдельных случаях (под контролем давления наполнения левого желудочка и АД) достигает 2-5 л/сут и более.

2. Лечение истинного кардиогенного шока:

- используют лекарственные препараты, обладающие положительным инотропным действием, в первую очередь катехоламины. Норадrenalин в малых дозах оказывает преимущественно инотропное действие на миокард, а в больших дозах – сосудосуживающее действие. Вводят норадrenalин внутривенно капельно 1-2 мл 0,2%-го раствора в изотоническом растворе хлорида натрия или глюкозы. Скорость введения регулируется в зависимости от уровня АД и ритма сердца. Систолическое АД следует поддерживать на уровне 110-115 мм рт. ст., однако у пациентов с предшествующей стойкой и высокой артериальной гипертензией этот уровень может достигать 130-140 мм рт. ст.;
- другой эффективный препарат для лечения кардиогенного шока – допамин, который наряду с положительным инотропным действием уменьшает сопротивление коронарных, мозговых, почечных, мезентериальных сосудов. Допамин вводят в/в капельно со скоростью 0,1-1,5 мг/мин. Необходим мониторинг за ритмом сердца, так как этот препарат нередко вызывает желудочковые аритмии;
- сердечные гликозиды при кардиогенном шоке у больных инфарктом миокарда малоэффективны;
- не оправдано и применение кортикостероидов;
- при неэффективности медикаментозной терапии истинного кардиогенного шока необходимо использовать вспомогательное кровообращение – контрпульсацию (внутриаортальная или наружная);
- важный метод лечения кардиогенного шока – восстановление кровотока по окклюзированной венечной артерии: тромболизис, коронарная баллонная ангиопластика, аортокоронарное шунтирование.

3. Лечение аритмического шока. Основная задача заключается в восстановлении ритма:

- при тахиаритмиях методом выбора является электроимпульсная терапия;
- при брадиаритмиях – электрическая стимуляция сердца;
- медикаментозное лечение этого варианта шока малоэффективно.

Острая сосудистая недостаточность

Обморок

Клиника. Внезапно возникшая кратковременная утрата сознания вследствие легкой формы острой сосудистой недостаточности. Начинается с легкого головокружения, затуманивания сознания; в последующем наступает потеря сознания с выключением мышечного тонуса, глубокие рефлексы отсутствуют, пульс едва прощупывается, характерна брадикардия, артериальное давление низкое, дыхание поверхностное. Приступ длится несколько десятков секунд, затем – полное восстановление сознания без амнезии.

Лечение: уложить на спину, расстегнуть воротник, свежий воздух, нашатырный спирт, холодная вода; под кожу кофеин, кордиамин, адреналин.

Коллапс

Острая сосудистая недостаточность, характеризующаяся резким падением сосудистого тонуса или быстрым уменьшением массы циркулирующей крови, что приводит к падению артериального и венозного давления, гипоксии мозга и угнетению жизненно важных функций организма. Причина: острые инфекции, экзогенные интоксикации, острая кровопотеря.

Клиника. Внезапно появляется ощущение общей слабости, головокружения, зябкости, озноба, жажды. Температура тела снижена. Черты лица заострены, конечности холодные, кожные покровы и слизистые оболочки бледные с цианотичным оттенком. Тело покрыто холодным потом. Пульс малый, слабый, тахикардия, артериальное давление снижено. Дыхание поверхностное, учащенное. Диурез снижен. Сознание сохранено или затемнено, к окружающему больной безучастен. Реакция зрачков на свет вялая. Наблюдается тремор пальцев рук, иногда судороги.

Лечение. Остановка кровотечения, удаление токсических веществ, применение антидотов, трансфузия кровезаменителей; в/в струйно преднизолон (60-90 мг), норадреналин в/в капельно, гидрокарбонат натрия в/в капельно.

Часть IV

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Глава 1.	Анатомия пищеварительной системы	386
Глава 2.	Патофизиология желудочно-кишечного тракта	394
Глава 3.	Схема и методы исследования больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта	433
Глава 4.	Функциональная и инструментальная диагностика заболеваний желудка и кишечника	438
Глава 5.	Основные синдромы при заболеваниях ЖКТ	442
Глава 6.	Схема и методы исследования при заболеваниях печени и желчевыводящих путей	446
Глава 7.	Функциональные пробы печени	450
Глава 8.	Основные клинические синдромы при заболеваниях печени	452
Глава 9.	Патохимия желудочно-кишечного тракта	455
Глава 10.	Патохимия печени и желчевыводящих путей	460
Глава 11.	Иммунопатология ЖКТ	465
Глава 12.	Рефлюкс-эзофагит (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь)	469
Глава 13.	Хронические гастриты	474
Глава 14.	Язвенная болезнь	480
Глава 15.	Хронический холецистит. Желчнокаменная болезнь	488
Глава 16.	Хронические гепатиты	494
Глава 17.	Цирроз печени	502
Глава 18.	Хронический панкреатит	509
Глава 19.	Хронический энтерит	514
Глава 20.	Хронический колит	519
Глава 21.	Описторхоз человека	521
Глава 22.	Клиническая фармакология средств, используемых при патологии пищеварительного тракта	524

Пищеварительная система, systema digestorium, представляет собой длинный канал (8-10 м) (рис. 15; см. прил.), начинающийся *ротовой щелью, rima oris*, и заканчивающийся *задним проходом, anus*. На всем протяжении пищеварительный канал имеет неравномерный диаметр; суживаясь и расширяясь, он образует многочисленные изгибы. Пищеварительную систему составляют органы, обеспечивающие механическую и химически ферментативную обработку пищи, последующее всасывание расщепленных питательных веществ в кровеносные и лимфатические сосуды и выведение непереваренных частей пищи наружу.

Стенка пищеварительного канала состоит из четырех оболочек: слизистой оболочки, подслизистой основы, мышечной оболочки и расположенной снаружи серозной или соединительнотканной оболочки (адвентиции). В зависимости от функционального назначения стенка каждого из отделов пищеварительного канала (глотка, пищевод, желудок, тонкая кишка, толстая кишка) имеет свои анатомические особенности – это, главным образом, количество и строение желез слизистой оболочки, толщина подслизистой основы, направление и концентрация мышечных пучков, развитие соединительнотканной или серозной оболочки.

Первым отделом пищеварительной системы является полость рта, *cavitas oris*, открывающаяся на лице ротовым отверстием – ротовой щелью, *rima oris*. За полостью рта следуют: перешеек зева, *isthmus faucium*, глотка, *pharynx*, пищевод, *esophagus*, желудок, *ventriculus (gaster)*, тонкая кишка, *intestinum tenue*, и толстая кишка, *intestinum crassum*, заканчивающаяся задним проходом, *anus*. К пищеварительной системе относятся также слюнные железы, *glandulae salivariae*, печень, *hepar*, и поджелудочная железа, *pancreas*.

Желудок

Желудок, gaster (ventriculus) (рис. 16; см. прил.), располагается в верхней левой ($5/6$) и в правой ($1/6$) частях брюшной полости; длинная ось его идет слева сверху и сзади вправо вниз и вперед и находится почти во фронтальной плоскости. Форма и размеры желудка изменчивы и зависят от степени его наполнения,

функционального состояния мускулатуры его стенок (сокращение, расслабление).

Форма желудка изменяется также в зависимости от возраста. Принято различать 3 формы желудка: форму рога, форму чулка и форму крючка.

Левая часть желудка располагается слева под диафрагмой, а узкая правая – под печенью. Длина желудка по длинной его оси в среднем равна 21-25 см. Вместимость желудка – 3 л.

Желудок состоит из нескольких частей: кардиальной, дна (свода), тела и привратниковой (пилорической). Входная, или *кардиальная часть, pars cardiaca*, начинается отверстием, через которое желудок сообщается с пищеводом – *кардиальным отверстием, ostium cardiacum*.

Непосредственно влево от кардиальной части находится выпуклое кверху дно (*свод*) желудка, *fundus (fornix) gastricus*.

Самая большая часть желудка – *тело желудка, corpus gastricum*, которое кверху без резких границ продолжается в дно, а вправо, постепенно сужаясь, переходит в пилорическую часть.

Привратниковая (пилорическая) часть, pars pylorica, непосредственно прилегает к *отверстию привратника, ostium pyloricum*, через которое просвет желудка сообщается с просветом двенадцатиперстной кишки.

Привратниковую часть подразделяют на *пещеру привратника, antrum pyloricum*, канал привратника, *canalis pyloricus*, равный по диаметру прилегающей двенадцатиперстной кишке, и самого *привратника, pylorus*, – участка желудка, переходящего в двенадцатиперстную кишку, причем на этом уровне слой циркулярных мышечных пучков утолщается, образуя *сфинктер привратника, m. sphincter pyloricus*.

Кардиальная часть, дно и тело желудка направлены сверху вниз и направо. Привратниковая часть располагается под углом к телу снизу вверх и направо. Тело на границе с пещерой привратника образует наиболее узкую часть полости.

Описанная форма желудка, наблюдаемая при рентгенологическом исследовании, по форме напоминает крючок, она встречается наиболее часто. Желудок мо-

жет иметь форму рога, при этом положение тела желудка приближается к поперечному, а привратниковая часть составляет продолжение тела, не образуя с ним угла.

Третья форма желудка – форма чулка. Для желудка такой формы характерны вертикальное положение и большой длины тело, нижний край которого находится на уровне IV поясничного позвонка, а привратниковая часть – на уровне II поясничного позвонка по средней линии.

Обращенная кпереди поверхность желудка составляет его *переднюю стенку*, *paries anterior*, обращенная кзади – *заднюю стенку*, *paries posterior*. Верхний край желудка, образующий границу между передней и задней стенками, дугообразно вогнут, он более короткий и образует *малую кривизну желудка*, *curvatura gastrica (ventriculi) minor*. Нижний край, составляющий нижнюю границу между стенками желудка, выпуклый, он более длинный – это *большая кривизна желудка*, *curvatura gastrica (ventriculi) major*.

Малая кривизна на границе тела желудка и привратниковой части образует *угловую вырезку*, *incisura angularis*; по большой кривизне резкой границы между телом желудка и привратниковой частью нет. Лишь в период переваривания пищи тело отделяется от привратниковой части (пещеры) глубокой складкой, что можно видеть при рентгенологическом исследовании. Такая перетяжка видна обычно и на трупе. По большой кривизне имеется вырезка, отделяющая кардиальную часть от дна, – *кардиальная вырезка*, *incisura cardiaca*.

Стенка желудка состоит из трех оболочек: наружной – брюшины (серозная оболочка), средней – мышечной и внутренней – слизистой.

Серозная оболочка, *tunica serosa*, представляет собой внутренностный листок брюшины и покрывает желудок со всех сторон; таким образом, желудок расположен внутрибрюшинно (интраперитонеально). Под брюшиной лежит тонкая *подсерозная основа*, *tela subserosa*, благодаря которой серозная оболочка срастается с *мышечной оболочкой*, *tunica muscularis*. Непокрытыми серозной оболочкой остаются лишь узкие полоски по малой и большой кривизне, где листки брюшины, покрывающие переднюю и заднюю стенки, сходятся, образуя брюшинные связки желудка. Здесь, вдоль одной и другой кривизны, между листками брюшины залегают кровеносные и лимфатические сосуды, нервы желудка и регионарные лимфатические узлы. Не покрыт брюшиной также небольшой участок задней стенки желудка левее кардиальной части, где стенка желудка соприкасается с диафрагмой.

Мышечная оболочка желудка, *tunica muscularis*, состоит из двух слоев: продольного и кругового, а также из косых волокон. Наружный, продольный, слой, *stratum longitudinale*, представляющий продолжение одноименного слоя пищевода, имеет наибольшую толщину в области малой кривизны. В месте перехода тела в приврат-

никовую часть (*incisura angularis*) его волокна веерообразно расходятся по передней и задней стенкам желудка и вплетаются в пучки следующего – кругового – слоя. В области большой кривизны и дна желудка продольные мышечные пучки образуют более тонкий слой, но занимают более широкую площадь.

Круговой слой, *stratum circulare*, является продолжением кругового слоя пищевода. Это сплошной слой, охватывающий желудок на всем его протяжении. Несколько слабее круговой слой выражен в области дна; на уровне привратника он образует значительное утолщение – *сфинктер привратника*, *m. sphincter pyloricus*. Кнутри от кругового слоя находятся *косые волокна*, *fibrae obliquae*. Эти пучки не представляют сплошного слоя, а образуют отдельные группы; в области входа в желудок пучки косых волокон петлеобразно охватывают его, переходя на переднюю и заднюю поверхности тела. Сокращение этой мышечной петли обуславливает наличие *кардиальной вырезки*, *incisura cardiaca*. Вблизи малой кривизны косые пучки принимают продольное направление.

Слизистая оболочка, *tunica mucosa*, как и мышечные слои, является продолжением слизистой оболочки пищевода. Хорошо различимая полоска зубчатой формы представляет границу между эпителием слизистой оболочки пищевода и желудка. На уровне привратника соответственно положению жома слизистая оболочка образует постоянную складку. Слизистая оболочка желудка имеет толщину 1,5-2 мм; она образует многочисленные *складки желудка*, *plicae gastricae*, преимущественно на задней стенке желудка.

Складки имеют различную протяженность и разное направление. Возле малой кривизны расположены длинные продольные складки, которые отграничивают гладкий участок слизистой оболочки области кривизны – *канал желудка*, *canalis ventricularis*, который механически направляет пищевой комок в привратниковую пещеру. На остальных участках стенки желудка они имеют разнообразное направление, причем различают более длинные складки, соединенные между собой более короткими. Направление и число продольных складок более или менее постоянны, и у живого человека складки хорошо определяются при рентгенологическом исследовании с помощью контрастных масс. При растяжении желудка складки слизистой оболочки сглаживаются.

Слизистая оболочка желудка обладает собственной *мышечной пластинкой слизистой оболочки*, *lamina muscularis mucosae*, отделена от мышечной оболочки хорошо развитой рыхлой *подслизистой основой*, *tela submucosa*; наличие этих двух слоев обуславливает образование складок.

Слизистая оболочка желудка разделена на мелкие, диаметром 1-6 мм, участки – *желудочные поля*, *areae gastricae*. На полях находятся углубления – *желудочные ямки*, *foveolae gastricae*, имеющие диаметр 0,2 мм;

ямочки окружены *ворсинчатыми складками, plicae villosae*, которые более выражены в области привратника. В каждую ямочку открываются отверстия 1-2 протоков желудочных желез. Различают желудочные железы (собственные), *glandulae gastricae (propriae)*, расположенные в области дна и тела, кардиальные железы, *glandulae cardiacae*, а также пилорические железы, *glandulae pyloricae*. Если кардиальные железы желудка по своему строению являются разветвленными трубчатыми, то пилорические железы – простые смешанные альвеолярнотрубчатые. В слизистой оболочке (главным образом в пилорической части) залегают лимфатические фолликулы.

Синтопия и скелетотопия желудка

Топография желудка (рис. 17; см. прил.). Большая часть желудка располагается левее срединной плоскости тела. Проекция желудка на переднюю стенку живота занимает левую подреберную и надчревную области.

Скелетотопически вход в желудок залегает влево от позвоночного столба, на уровне X или XI грудного позвонка, выход – вправо от позвоночника, на уровне XII грудного или I поясничного позвонка.

Верхний (вертикальный при крючковидной форме) отдел малой кривизны располагается вдоль левого края позвоночного столба, нижний ее отдел пересекает позвоночный столб слева направо.

Задняя стенка желудка в области дна прилегает к селезенке; на остальном протяжении она примыкает к органам, расположенным на задней стенке живота: левому надпочечнику, верхнему концу левой почки, поджелудочной железе, аорте и отходящим от нее сосудам.

Желудок смещается при дыхании и в зависимости от наполнения соседних полых органов (поперечная ободочная кишка). Наименее подвижными точками желудка являются кардиальная и привратниковая части, остальные части отличаются значительной смещаемостью. Низшая точка (нижний полюс) большой кривизны при крючковидной форме желудка и более вертикальном его положении иногда достигает уровня линии между подвздошными гребнями и располагается ниже нее.

Дно желудка располагается под куполом левой половины диафрагмы. Малая кривизна и верхний участок передней стенки примыкают к висцеральной поверхности левой доли печени.

Нижнепередняя поверхность тела и привратниковой части желудка прилежит к реберной части диафрагмы и к передней брюшной стенке в области надчревья. Левый участок большой кривизны примыкает к висцеральной поверхности селезенки; на остальном протяжении (вправо) она прилежит к поперечной ободочной кишке. Если желудок имеет форму рога и занимает более поперечное положение, большая кривизна

располагается на уровне линии, соединяющей концы X ребер, или на уровне пупочного кольца.

Печень

Печень, hepar (рис. 18; см. прил.), – самая крупная из пищеварительных желез, занимает верхний отдел брюшной полости, располагаясь под диафрагмой, главным образом с правой стороны. По форме печень несколько напоминает шляпку большого гриба, имеет верхнюю выпуклую и нижнюю слегка вогнутую поверхности. Однако выпуклость лишена симметричности, так как наиболее выступающей и объемистой частью является не центральная, а правая задняя, которая кпереди и влево клинообразно суживается. Размеры печени: справа налево – в среднем 26-30 см, спереди назад – правая доля 20-22 см, левая доля 15-16 см, наибольшая толщина (правая доля) – 6-9 см. Масса печени равна в среднем 1500 г. Цвет ее красно-бурый, консистенция мягкая.

В печени различают выпуклую верхнюю *диафрагмальную поверхность, facies diaphragmatica*; нижнюю, местами вогнутую, *висцеральную поверхность, facies visceralis*; острый *нижний край, margo inferior*, отделяющий спереди верхнюю и нижнюю поверхности, и слегка выпуклую *заднюю часть, pars posterior*, диафрагмальной поверхности.

На нижнем крае печени имеется *вырезка круглой связки, incisura ligamenti teretis*; правее располагается небольшая вырезка, соответствующая прилежащему дну желчного пузыря.

Диафрагмальная поверхность, facies diaphragmatica, выпуклая и соответствует по форме куполу диафрагмы. От высшей точки идет пологий скат к нижнему острому краю и влево, к левому краю печени; крутой скат следует к задней и правой частям диафрагмальной поверхности. Кверху, к диафрагме, идет сагитально расположенная брюшинная *серповидная связка печени, lig. falciforme hepatis*, которая следует от нижнего края печени назад на протяжении примерно $\frac{2}{3}$ ширины печени; сзади листки связки расходятся вправо и влево, переходя в *венечную связку печени, lig. coronarium hepatis*. Серповидная связка делит печень соответственно верхней ее поверхности на две части – *правую долю печени, lobus hepatis dexter*, большую и имеющую наибольшую толщину, и *левую долю печени, lobus hepatis sinister*, – меньшую. На верхней части печени видно небольшое *сердечное вдавление, impressio cardiaca*, образовавшееся в результате давления сердца и соответствующее сухожильному центру диафрагмы.

На диафрагмальной поверхности различают *верхнюю часть, pars superior*, обращенную к сухожильному центру диафрагмы; *переднюю часть, pars anterior*, обращенную кпереди, к реберной части диафрагмы, и к передней стенке живота в надчревной области (левая доля); *правую часть, pars dextra*, направленную вправо, к боковой брюшной стенке (соответственно средней

подмышечной линии), и заднюю часть, *pars posterior*, обращенную в сторону спины.

Висцеральная поверхность, *facies visceralis* (рис. 19 см. прил.), плоская, слегка вогнутая, соответствует конфигурации подлежащих органов. На ней располагаются три борозды, делящие эту поверхность на четыре доли. Две борозды имеют сагиттальное направление и тянутся почти параллельно одна другой от переднего к заднему краю печени; приблизительно на середине этого расстояния их соединяет, как бы в виде перекладины, третья, поперечная, борозда.

Левая борозда состоит из двух отделов: переднего, простирающегося до уровня поперечной борозды, и заднего, расположенного кзади от поперечной. Более глубокий передний отдел – щель круглой связки, *fissura lig. teretis* (в эмбриональном периоде – борозда пупочной вены), начинается на нижнем крае печени от вырезки круглой связки, *incisura lig. teretis*, в ней залегает круглая связка печени, *lig. teres hepatis*, идущая спереди и снизу от пупка и заключающая облитерированную пупочную вену. Задний отдел левой борозды – щель венозной связки, *fissura lig. venosi* (в эмбриональном периоде – ямка венозного протока, *fossa ductus venosi*), содержит венозную связку, *lig. venosum* (облитерированный венозный проток), и тянется от поперечной борозды назад к левой печеночной вене. Левая борозда по своему положению на висцеральной поверхности соответствует линии прикрепления серповидной связки на диафрагмальной поверхности печени и, таким образом, служит здесь границей левой и правой долей печени. Вместе с тем круглая связка печени заложена в нижнем крае серповидной связки, на свободном переднем ее участке.

Правая борозда представляет собой продольно расположенную ямку и называется ямкой желчного пузыря, *fossa vesicae felleae*, которой на нижнем крае печени соответствует вырезка. Она менее глубокая, чем борозда круглой связки, но более широкая и представляет отпечаток расположенного в ней желчного пузыря, *vesica fellea*. Ямка тянется кзади до поперечной борозды; продолжением ее кзади от поперечной борозды служит борозда нижней полой вены, *sulcus venae cavae inferioris*.

Поперечная борозда – это ворота печени, *porta hepatis*. В ней залегают собственная печеночная артерия, *a. hepatis propria*, общий печеночный проток, *ductus hepaticus communis*, и воротная вена, *v. portae*. Как артерия, так и вена делятся на основные ветви, правую и левую, уже в воротах печени.

Три эти борозды делят висцеральную поверхность печени на четыре доли печени, *lobi hepatis*. Левая борозда отграничивает справа нижнюю поверхность левой доли печени; правая борозда отграничивает слева нижнюю поверхность правой доли печени.

Средний участок между правой и левой бороздами на висцеральной поверхности печени делится поперечной бороздой на передний и задний. Передний участок

– это квадратная доля, *lobus quadratus*, задний – хвостатая доля, *lobus caudatus*.

На висцеральной поверхности правой доли печени, ближе к переднему краю, имеется ободочно-кишечное вдавление, *impressio colica*; позади, до самого заднего края, находятся: правее – обширное углубление от прилегающей здесь правой почки, почечное вдавление, *impressio renalis*; левее – примыкающее к правой борозде двенадцатиперстно-кишечное (дуоденальное) вдавление, *impressio duodenalis*; еще более кзади, левее почечного вдавления, – вдавление правого надпочечника, надпочечниковое вдавление, *impressio suprarenalis*.

Квадратная доля печени, *lobus quadratus hepatis*, ограничена справа ямкой желчного пузыря, слева – щелью круглой связки, спереди – нижним краем, сзади – воротами печени. На середине ширины квадратной доли имеется углубление в виде широкого поперечного желоба – отпечаток верхней части двенадцатиперстной кишки, двенадцатиперстно-кишечное вдавление, продолжающееся сюда с правой доли печени.

Хвостатая доля печени, *lobus caudatus hepatis*, расположена кзади от ворот печени, ограничена спереди поперечной бороздой ворот печени, справа – бороздой полой вены, *sulcus venae cavae*, слева – щелью венозной связки, *fissura lig. venosi*, и сзади – задней частью диафрагмальной поверхности печени. На переднем участке хвостатой доли слева расположен небольшой выступ – сосочковый отросток, *processus papillaris*, примыкающий сзади к левой части ворот печени; справа хвостатая доля образует хвостатый отросток, *processus caudatus*, который направляется вправо, образует мостик между задним концом ямки желчного пузыря и передним концом борозды нижней полой вены и переходит в правую долю печени.

Левая доля печени, *lobus hepatis sinister*, на висцеральной поверхности, ближе к переднему краю, имеет выпуклость – сальниковый бугор, *tuber omentale*, который обращен к малому сальнику, *omentum minus*. На заднем крае левой доли, непосредственно рядом с щелью венозной связки, находится вдавление от прилегающей брюшной части пищевода – пищеводное вдавление, *impressio esophageale*.

Левее этих образований, ближе кзади, на нижней поверхности левой доли имеется желудочное вдавление, *impressio gastrica*.

Задняя часть диафрагмальной поверхности, *pars posterior facies diaphragmaticae*, представляет собой довольно широкий, слегка закругленный участок поверхности печени. Она образует вогнутость соответственно месту прилегания к позвоночнику. Центральный ее участок широкий, а вправо и влево суживается. Соответственно правой доле имеется желобок, в котором заложена нижняя полая вена – борозда полой вены, *sulcus venae cavae*. Ближе к верхнему концу этой борозды в веществе печени видны три печеночные вены, *venae hepaticae*, впадающие в нижнюю полую вену. Края бо-

розды поллой вены соединены между собой соединительнотканой связкой нижней поллой вены.

Печень почти полностью окружена брюшинным покровом. Серозная оболочка, *tunica serosa*, покрывает ее диафрагмальную, висцеральную поверхности и нижний край. Однако в местах, где к печени подходят связки и прилегает желчный пузырь, остаются участки различной ширины, не покрытые брюшиной. Наибольший не покрытый брюшиной участок имеется на задней части диафрагмальной поверхности, там, где печень непосредственно прилежит к задней стенке живота; он имеет форму ромба – *внебрюшинное поле, area nuda*. Соответственно его наибольшей ширине расположена нижняя поллая вена. Второй такой участок находится в месте расположения желчного пузыря. От диафрагмальной и висцеральной поверхностей печени отходят брюшинные связки.

Синтопия печени

Вверху верхняя часть диафрагмальной поверхности печени прилегает к правому и частично к левому куполу диафрагмы, впереди нее передняя часть примыкает последовательно к реберной части диафрагмы и к передней брюшной стенке; сзади печень прилегает к X и XI грудным позвонкам и ножкам диафрагмы, брюшному отделу пищевода, аорте и к правому надпочечнику. Висцеральной поверхностью (рис. 20; см. прил.) печень прилегает к кардиальной части, телу и привратнику желудка, к верхней части двенадцатиперстной кишки, правой почке, правому изгибу ободочной кишки и к правому концу поперечной ободочной кишки. К внутренностной поверхности правой доли печени прилегает также желчный пузырь.

Внутреннее строение печени

Строение печени. Серозная оболочка, *tunica serosa*, покрывающая печень, подстилается *подсерозной основой, tela subserosa*, а затем – *фиброзной оболочкой, tunica fibrosa*. Через ворота печени и задний конец щели круглой связки вместе с сосудами в паренхиме проникает соединительная ткань в виде так называемой *околосудистой фиброзной капсулы, capsula fibrosa perivascularis*, в отростках которой находятся желчные протоки, ветви воротной вены и собственной печеночной артерии; по ходу сосудов она достигает изнутри фиброзной оболочки. Так образуется соединительнотканый каркас, в ячейках которого находятся печеночные дольки.

Долька печени, *lobulus hepaticus* (рис. 21; см. приложение), размером 1-2 мм, состоит из печеночных клеток – гепатоцитов, *hepatocytī*, образующих печеночные пластинки, *laminae hepaticae*. В центре дольки находится *центральная вена v. centralis*, а вокруг дольки располагаются *междольковые артерии и вены, aa. interlobulares et vv. interlobulares*, от которых берут начало *междольковые капилляры, vasa capillaria interlobularia*. Междольковые капилляры вступают в дольку и пере-

ходят в *синусоидные сосуды, vasa sinusoidae*, расположенные между печеночными пластинками. В этих сосудах смешивается артериальная и венозная (из *v. portae*) кровь. Синусоидные сосуды впадают в центральную вену. Каждая центральная вена вливается в поддольковые или *собираательные вены, vv. sublobulares*, а последние – в *правые, средние и левые печеночные вены, vv. hepaticae dextrae, mediae et sinistrae*.

Между гепатоцитами залегают *желчные каналцы, canaliculi biliferi*, которые впадают в *желчные протоки, ductuli biliferi*, а последние вне долек соединяются в *междольковые желчные протоки, ductus interlobulares biliferi*. Из междольковых желчных протоков образуются сегментарные протоки.

Сегментарное строение печени

На основании изучения внутripеченочных сосудов и желчных протоков сложилось современное представление о долях, секторах и сегментах печени. Ветви воротной вены первого порядка приносят кровь в правую и левую доли печени, граница между которыми не соответствует внешней границе, а проходит через ямку желчного пузыря и борозду нижней поллой вены.

Ветви второго порядка обеспечивают приток крови к секторам: в правой доле – в *правый парамедианный сектор, sector paramedianum dexter*, и *правый латеральный сектор, sector lateralis dexter*; в левой доли – в *левый парамедианный сектор, sector paramedianum sinister*, *левый латеральный сектор, sector lateralis sinister*, и *левый дорсальный сектор, sector dorsalis sinister*. Последние два сектора соответствуют I и II сегментам печени (рис. 22; см. прил.). Другие сектора делятся каждый на два сегмента, так что в правой и в левой долях по 4 сегмента.

Доли и сегменты печени имеют свои желчные протоки, ветви воротной вены и собственной печеночной артерии. Правая доля печени дренируется *правым печеночным протоком, ductus hepaticus dexter*, который имеет *переднюю и заднюю ветви, r. anterior et r. posterior*, левая доля печени – *левым печеночным протоком, ductus hepaticus sinister*, состоящим из *медиальной и латеральной ветвей, r. medialis et lateralis*, а хвостатая доля – *правым и левым протоками хвостатой доли, ductus lobī caudati dexter et ductus lobī caudati sinister*.

Передняя ветвь правого печеночного протока образуется из протоков V и VIII сегментов; задняя ветвь правого печеночного протока – из протоков VI и VII сегментов; латеральная ветвь левого печеночного протока – из протоков II и III сегментов. Протоки квадратной доли печени впадают в медиальную ветвь левого печеночного протока – проток IV сегмента, а правый и левый протоки хвостатой доли, протоки I сегмента могут впадать вместе или порознь в правый, левый и общий печеночные протоки, а также в заднюю ветвь правого и в латеральную ветвь левого печеночных протоков. Могут быть и другие варианты соеди-

нения трех сегментарных протоков. Нередко соединяются между собой протоки III и IV сегментов.

Правый и левый печеночные протоки у переднего края ворот печени или уже в печеночно-двенадцатиперстной связке образуют *общий печеночный проток, ductus hepaticus communis*.

Правый и левый печеночные протоки и их сегментарные ветви не являются постоянными образованиями; если они отсутствуют, то образующие их протоки впадают в общий печеночный проток. Длина общего печеночного протока 4-5 см, диаметр его составляет 4 мм. Слизистая оболочка его гладкая, складок не образует.

Желчный пузырь

Желчный пузырь, vesica fellea (biliaris) (рис. 23; см. приложение), представляет собой мешкообразный резервуар для вырабатываемой в печени желчи, он имеет удлинненную форму с широким и узким концами, причем ширина пузыря от дна к шейке уменьшается постепенно. Длина желчного пузыря колеблется от 8 до 14 см, ширина составляет 3-5 см, вместимость достигает 40-70 см³. Он имеет темно-зеленую окраску и относительно тонкую стенку.

В желчном пузыре различают *дно желчного пузыря, fundus vesicae felleae*, – самую дистальную и широкую его часть; *тело желчного пузыря, corpus vesicae felleae*, – среднюю часть и *шейку желчного пузыря, collum vesicae felleae*, – проксимальную узкую часть, от которой отходит *пузырный проток, ductus cysticus*. Последний, соединившись с общим печеночным протоком, образует *общий желчный проток, ductus choledhus communis*.

Желчный пузырь лежит на висцеральной поверхности печени в *ямке желчного пузыря, fossa vesicae felleae*, отделяющей передний отдел правой доли от квадратной доли печени. Дно его направлено вперед к нижнему краю печени в месте, где расположена небольшая вырезка, и выступает из под нее; шейка обращена в сторону ворот печени и залегает вместе с пузырьным протоком в дубликатуре печеночно-дуоденальной связки. На месте перехода тела желчного пузыря в шейку обычно образуется изгиб, поэтому шейка оказывается лежащей под углом к телу. Желчный пузырь, находясь в ямке желчного пузыря, прилегает к ней своей верхней, лишенной брюшины поверхностью и соединяется с фиброзной оболочкой печени. Свободная его поверхность, обращенная вниз, в полость живота, покрыта серозным листком висцеральной брюшины, переходящей на пузырь с прилежащих участков печени. Желчный пузырь может располагаться внутрибрюшинно и даже иметь брыжейку. Обычно выступающее из вырезки печени дно пузыря покрыто брюшиной со всех сторон.

Строение желчного пузыря. Стенка желчного пузыря состоит из трех слоев (за исключением верхней внебрюшинной стенки): *серозной оболочки, tunica serosa vesicae felleae*, *мышечной оболочки, tunica*

muscularis vesicae felleae, и *слизистой оболочки, tunica mucosa vesicae felleae*. Под брюшиной стенку пузыря покрывает тонкий рыхлый слой соединительной ткани – *подсерозная основа желчного пузыря, tela subserosa vesicae felleae*, на внебрюшинной поверхности она развита сильнее.

Мышечная оболочка желчного пузыря, tunica muscularis vesicae felleae, образована одним круговым слоем гладких мышц, среди которых имеются также пучки продольно и косо расположенных волокон. Мышечный слой слабее выражен в области дна и сильнее – в области шейки, где он непосредственно переходит в мышечный слой пузыря протока. *Слизистая оболочка желчного пузыря, tunica mucosa vesicae felleae*, тонкая и образует многочисленные складки, *plicae tunicae mucosae vesicae felleae*, придающие ей вид сети. В области шейки слизистая оболочка образует несколько идущих одна за другой расположенных косо *спиральных складок, plicae spirales*. Слизистая оболочка желчного пузыря выстлана однорядным эпителием; в области шейки в подслизистой основе имеются железы.

Топография желчного пузыря. Дно желчного пузыря проецируется на передней брюшной стенке в углу, образованном латеральным краем правой прямой мышцы живота и краем правой реберной дуги, что соответствует концу 9 реберного хряща. Синтопически нижняя поверхность желчного пузыря прилегает к передней стенке верхней части двенадцатиперстной кишки; справа к нему примыкает правый изгиб ободочной кишки.

Нередко желчный пузырь бывает соединен с двенадцатиперстной кишкой или с ободочной кишкой брюшинной складкой.

Поджелудочная железа

Поджелудочная железа, pancreas (рис. 24; см. приложение), – крупная железа, расположенная на задней стенке живота позади желудка, на уровне нижних грудных (XI) и верхних поясничных (I, II) позвонков. Основная масса железы выполняет внешнесекреторную функцию – это *экзокринная часть поджелудочной железы, pars exocrina pancreatis*; выделяемый ею секрет через выводные протоки поступает в двенадцатиперстную кишку.

Экзокринная часть поджелудочной железы имеет сложное альвеолярно-трубчатое строение. Вокруг основного протока железы расположены макроскопические *панкреатические дольки, lobuli pancreatis*, ее паренхимы, состоящие из ряда порядков более мелких долек. Самые мелкие структуры – *панкреатические ацинусы, acini pancreatici*, состоят из железистого эпителия. Группы ацинусов объединяются в дольки седьмого порядка, в них формируются самые мелкие выводные протоки. Дольки железы разделены соединительно-ткаными *междольковыми перегородками, septi interlobares*.

Между дольками залегают *панкреатические островки, insulae pancreaticae*, представляющие эндокринную часть поджелудочной железы.

Поджелудочная железа расположена почти поперечно, пересекая спереди позвоночник, причем $\frac{1}{3}$ ее находится правее, т. е. направо от позвоночного столба (в подкове двенадцатиперстной кишки), и $\frac{2}{3}$ – левее срединной плоскости тела, в надчревной области и в левой подреберной области. На брюшную стенку проецируется на 5-10 см выше уровня пупочного кольца.

В поджелудочной железе выделяют три расположенных последовательно справа налево отдела: головку, *caput pancreatis*, тело, *corpus pancreatis*, и хвост, *cauda pancreatis*. Все отделы окружены капсулой поджелудочной железы, *capsula pancreatis*.

Различают переднюю и заднюю поверхности поджелудочной железы, а в теле – еще и нижнюю поверхность и три края: передний, верхний и нижний.

Длина поджелудочной железы – 16-22 см, ширина – 3-9 см (в области головки), толщина – 2-3 см; масса – 70-80 г. Железа имеет серовато-розовый цвет, почти такой же, как и околоушная слюнная железа. Головка железы располагается на уровне 1-го поясничных позвонков, а тело и хвост идут косо влево и вверх, так что хвост находится в левой подреберной области, на уровне XII ребер.

Головка поджелудочной железы, *caput pancreatis*, является наиболее широкой частью; правый край ее загнут книзу и образует *крючковидный отросток, processus uncinatus*, направленный влево. При переходе головки в тело железа несколько суживается, эту область принято называть шейкой поджелудочной железы.

Правая половина тела имеет небольшой изгиб вверх и вперед, левая половина образует изгиб вниз; хвост железы направлен вверх. У нижнего края шейки железы имеется *вырезка поджелудочной железы, incisura pancreatis*, которая отделяет крючковидный отросток и продолжается по задней поверхности шейки вверх и вправо в виде косого желоба, в котором залегают верхняя брыжеечная артерия и верхняя брыжеечная вена (последняя сливается здесь с селезеночной веной и продолжается как воротная вена).

В головке поджелудочной железы проходит двенадцатиперстная кишка, охватывающая ее в виде подковы: своей верхней частью она прилегает к головке железы сверху и отчасти спереди, нисходящей частью охватывает правый край, а горизонтальной (нижней) частью – нижний край.

В верхней половине щели между головкой поджелудочной железы и нисходящей частью двенадцатиперстной кишки спускается *общий желчный проток, ductus choledochus*. Задней поверхностью головка поджелудочной железы примыкает к правой почечной вене, почечной артерии и к нижней полой вене; в области шейки левым краем крючковидного отростка она прилегает к правой ножке диафрагмы и к брюшной аорте.

Передняя поверхность головки поджелудочной железы покрыта листком париетальной брюшины; середину ее пересекает корень брыжейки поперечной ободочной кишки, отчего верхняя часть головки впячивается в полость *сальниковой сумки, bursa omentalis*, и прилегает через брюшину к задней поверхности желудка (к его привратниковой части). Нижняя, покрытая брюшиной часть головки, как и прилегающая к ней нижняя часть двенадцатиперстной кишки, находится ниже корня брыжейки поперечной ободочной кишки и обращена в правый синус нижнего этажа брюшной полости, где возле нее располагаются петли тонкой кишки.

Тело поджелудочной железы, *corpus pancreatis*, лежит на уровне I поясничного позвонка. Оно трехгранной (призматической) формы. В нем различают три поверхности: переднюю, заднюю и нижнюю, и три края: верхний, передний и нижний.

Передняя поверхность, *facies anterior*, обращена кпереди и несколько вверх; ее ограничивает передний край, *margo anterior*, а сверху – *верхний край, margo superior*. Задняя поверхность, *facies posterior*, обращена кзади; ее ограничивают *верхний и нижний края, margines superior et inferior*. Узкая нижняя поверхность, *facies inferior*, обращена книзу и ограничена передним и нижним краями.

К переднему краю прикрепляются брыжейка поперечной ободочной кишки и сросшиеся с ней листки *большого сальника, omentum majus*. Верхний из листков вдоль переднего края переходит вверх в париетальную брюшину, которая покрывает переднюю поверхность поджелудочной железы.

Передняя поверхность тела железы обращена к задней стенке желудка. Правая, примыкающая к головке часть тела находится впереди позвоночника (2-го поясничного позвонка), выступает вперед и кверху, образуя *сальниковый бугор, tuber omentale*. Этот бугор лежит на уровне малой кривизны желудка, обращен к малому сальнику и соприкасается здесь с одноименным бугром левой доли печени, *tuber omentale hepatis*. Задняя поверхность тела железы примыкает к брюшной аорте, чревному сплетению, к левой почечной вене; левее – к левому надпочечнику и левой почке. На этой поверхности в особых желобках проходят селезеночная артерия, а ниже, тотчас под верхним краем, вблизи середины задней поверхности, – селезеночная вена. Нижняя поверхность тела поджелудочной железы расположена ниже брыжейки поперечной ободочной кишки. На середине протяжения к ней прилежит *двенадцатиперстно-тощий изгиб, flexura duodenojejunalis*. Левее к нижней поверхности прилегают петли тонкой кишки и участок поперечной ободочной кишки. Нижнюю поверхность от задней отделяет тупой нижний край. Переднюю поверхность отграничивает от задней острый верхний край, вдоль которого проходит селезеночная артерия. В области сальникового бугра от верхнего края по направлению к малой кривизне желудка идет брю-

шинная складка, в которой проходит левая желудочная артерия.

Хвост поджелудочной железы, cauda pancreatis, направляется кверху и влево и, отойдя от задней стенки живота, входит между листками *желудочно-селезеночной связки, lig. gastrosplenicum*; селезеночные сосуды обходят здесь верхний край железы и идут впереди нее. Хвост железы доходит до висцеральной поверхности селезенки и примыкает к ней своим концом ниже и позади ворот. Внизу он прилегает к левому изгибу ободочной кишки.

Проток поджелудочной железы, ductus pancreaticus, проходит от хвоста до головки, располагаясь в толще вещества железы на середине расстояния между верхним и передним краями, ближе к задней, чем к передней, поверхности. По пути протока в него впадают протоки из окружающих долек железы. У правого края головки проток соединяется с общим желчным протоком в *печеночно-поджелудочную ампулу, ampulla hepatopancreatica*, на вершине большого сосочка двенадцатиперстной кишки, *papilla duodeni major*.

Перед соединением с общим желчным протоком слой круговых мышечных пучков протока поджелудочной железы утолщается, образуя *сфинктер протока поджелудочной железы, m. sphincter ductus pancreatici*, который является фактически частью сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы.

В области верхней части головки нередко имеется добавочный проток поджелудочной железы, *ductus pancreaticus accessorius*, который открывается отдельным устьем выше основного на вершине малого сосочка двенадцатиперстной кишки, *papilla duodeni minor*.

Редко встречается *добавочная поджелудочная железа, pancreas accessorium*, представляющая собой отдельные узелки, чаще всего располагающиеся в стенке желудка или начального отдела тонкой кишки и не имеющие связи с основной поджелудочной железой.

Хвост поджелудочной железы соприкасается с *селезенкой, lien (splen)*, – органом кровеносной и лимфатической системы.

Пищеварение в желудке

Желудок является отделом пищеварительного тракта, в котором пища, смешанная со слюной и покрытая вязкой слизью желез пищевода, задерживается от 3 до 10 часов для ее механической и химической обработки. К функциям желудка относятся: 1) депонирование пищи; 2) секреторная – отделение желудочного сока, обеспечивающего химическую обработку пищи; 3) двигательная – перемешивание пищи с пищеварительными соками и ее передвижение порциями в двенадцатиперстную кишку; 4) всасывание в кровь незначительных количеств веществ, поступивших с пищей. Вещества, растворенные в спирту, всасываются в значительно больших количествах; 5) экскреторная – выделение вместе с желудочным соком в полость желудка метаболитов (мочевина, мочева кислота, креатин, креатинин), концентрация которых здесь превышает пороговые величины, и веществ, поступивших в организм извне (соли тяжелых металлов, йод, фармакологические препараты); 6) инкреторная – образование активных веществ (гормонов), принимающих участие в регуляции деятельности желудочных и других пищеварительных желез (гастрин, гистамин, соматостатин, мотилин и др.); 7) защитная – бактерицидное и бактериостатическое действие желудочного сока и возврат недоброкачественной пищи, предупреждающий ее попадание в кишечник.

Секреторная деятельность желудка осуществляется желудочными железами, продуцирующими желудочный сок и представленными тремя видами клеток: главными (главные glanduloциты), принимающими участие в выработке ферментов; париетальными (париетальные glanduloциты), участвующими в выработке хлороводородной кислоты (HCl) и добавочными (мукоциты), выделяющими мукоидный секрет (слизь).

Клетки желудочных желез секретируют в сутки 2-3 л желудочного сока, содержащего ионы и макромолекулы. Кроме того, желудок секретирует в кровь гормон гастрин. Желудочную секрецию можно разделить на базальную (в голодную фазу) и стимулированную (пищеварительную). Секретируемая желудком кислота вызывает денатурацию белков и активирует пепсиноген, превращая его в пепсин, который гидролизует белки и об-

ладает бактерицидным действием. Выделяемая желудком слизь обволакивает химус и защищает слизистую. Наконец, в желудочном соке присутствует внутренний фактор, необходимый для всасывания витамина B₁₂. Через слизистую желудка всасываются лишь немногие вещества, в том числе некоторые ионы, например Na⁺, и жирорастворимые вещества, например алкоголь, большие количества которых могут быстро всасываться в желудке.

Клеточный состав желез изменяется в зависимости от принадлежности их к тому или иному отделу желудка, соответственно изменяется состав и свойства секрета, который они выделяют.

Состав и свойства желудочного сока. В состоянии покоя «натошак» из желудка человека можно извлечь около 50 мл желудочного содержимого нейтральной или слабокислой реакции (pH=6,0). Это смесь слюны, желудочного сока (так называемая «базальная» секреция), а иногда – забрасываемое в желудок содержимое двенадцатиперстной кишки.

Общее количество желудочного сока, отделяющегося у человека при обычном пищевом режиме, составляет 1,5-2,5 л в сутки. Это бесцветная, прозрачная, слегка опалесцирующая жидкость с удельным весом 1,002-1,007. В соке могут быть хлопья слизи. Желудочный сок имеет кислую реакцию (pH = 0,8-1,5) вследствие высокого содержания в нем хлористоводородной кислоты (0,3-0,5%). Содержание воды в соке 99,0-99,5% и 1,0-0,5% – плотных веществ. Плотный остаток представлен органическими и неорганическими веществами (хлоридами, сульфатами, фосфатами, бикарбонатами натрия, калия, кальция, магния). Основным неорганическим компонентом желудочного сока – хлористоводородная кислота – может быть в свободном и связанном с протеинами состоянии. Органическая часть плотного остатка – это ферменты, мукоиды (желудочная слизь), один из них – гастромукопротеид (внутренний фактор Кастла), необходим для всасывания витамина B₁₂. В небольшом количестве здесь находятся азотсодержащие вещества небелковой природы (мочевина, мочева кислота, молочная кислота и др.).

Функциональная анатомия слизистой желудка. Полость желудка выстлана слизистой оболочкой, вырабатывающей слизь, пепсиноген II, а также бикарбонат и натрий. Этот цилиндрический эпителий содержит аргентаффинные клетки (к настоящему времени их идентифицировано 9 видов), секретирующие гормоны эндокринным (непосредственно в кровь), паракринным (от клетки к клетке) и нейрокринным (из нервных окончаний) путем. Слизистая оболочка образует желудочные ямки, на дне которых открываются желудочные железы. В каждом отделе желудка имеются железы определенного типа. Различают три отдела.

1. Кардиальный отдел, представляющий собой узкое, шириной 1-4 см, кольцо ниже отверстия пищевода, содержит трубчатые железы с многочисленными извитыми ответвлениями.
2. Дно и тело желудка, составляющие в сумме 3/4 всего желудка, содержат прямые или слегка изогнутые железы, в стенках которых помимо аргентаффинных и выделяющих слизь клеток присутствуют париетальные (обкладочные) клетки, секретирующие кислоту, и главные (зимогенные) клетки, секретирующие пепсиноген I и II.
3. Пилорический отдел, составляющий 15-20% желудка, содержит просто разветвленные трубчатые железы, секретирующие в основном слизь. Особенность этого отдела состоит в наличии G-клеток, вырабатывающих гастрин.

Клетки, секретирующие слизь и пепсиноген, сходны с клетками такого же типа из других отделов желудочно-кишечного тракта. В то же время обкладочные клетки обладают уникальной способностью секретировать сильно концентрированную соляную кислоту; концентрация ионов H^+ в их секрете в миллион раз выше, чем в крови. В микроворсинках локализована H^+-K^+ -АТФаза, транспортирующая ионы H^+ .

Регуляция секреторной функции желудка

Секреторная активность слизистой желудка зависит от многих факторов: конституциональных особенностей, наследственности, возраста, пола, характера питания, времени года, циркадианных ритмов, метеорологических условий. Так, снижение секреторной активности и кислотности желудочного сока отмечено при повышении температуры окружающей среды, понижении атмосферного давления, напротив, умеренное охлаждение организма сопровождается стимуляцией секреторной функции желудка. Повышение секреторной активности желудка в весенне-осеннее время года сопровождается обострением язвенной болезни.

Для слизистой желудка характерна циркадианная активность, обусловленная тонусом блуждающего нерва. Она проявляется высокой секрецией в вечерние часы и низкой – утром. Рафинированные углеводы, крепкий кофе, чай стимулируют желудочную секрецию. Более того, кофе способствует инкреции гастрин, сти-

мулирующего кислотообразование. Длительное курение повышает секреторную функцию, так как способствует гиперплазии и стойкой гиперфункции обкладочных клеток. Наличие в сыворотке курящих пепсиногена-1 в избыточном количестве свидетельствует о повышенной протеолитической активности желудочного сока (никотин стимулирует секрецию главными клетками именно пепсиногена-1). Несомненно влияние алкоголя на слизистую желудка, причем крепкие алкогольные напитки ингибируют секрецию и, наоборот, напитки низких концентраций стимулируют ее.

Парасимпатическая нервная система стимулирует продукцию всех основных компонентов желудочного сока (в большей степени хлористоводородной кислоты, протеолитических ферментов и в меньшей степени – слизи), инкрецию гастрин, чувствительность секреторных клеток к гастрину и гистамину. Продукция желудочного сока опосредованно повышается при гипогликемии в связи со стимуляцией ядра блуждающего нерва. Под влиянием парасимпатической импульсации кровотоков в стенке желудка возрастает, в венозной крови желудка снижается концентрация соматостатина, который ингибирует секрецию гастрин.

Симпатическая нервная система (α - и β -адренорецепторы) угнетает секрецию кислоты и пепсиногена. В области тела и дна желудка кровотоков снижается, а в антральном отделе – возрастает. После симпатэктомии кровотоков увеличивается одновременно в теле и в антральном отделе желудка. Сосудистый эффект симпатической нервной системы более выражен после ваготомии.

Секретирующие клетки в естественных условиях постоянно подвергаются действию различных факторов, в том числе и гормонов (табл. 1), обладающих как стимулирующей, так и ингибирующей способностью.

Таблица 1

Влияние гормонов на функциональную активность желудка

Функция	Гормоны	Влияние
Регенерация	СТГ	стимуляция
	Пролактин	стимуляция
	Андрогены	стимуляция
	Глюкокортикоиды	стимуляция
Секреция HCl	АКТГ	стимуляция
	ТТГ	стимуляция
	Инсулин	стимуляция
	Глюкокортикоиды	стимуляция
	Минералокортикоиды	подавление
	Глюкагон	подавление
Образование слизи	АКТГ	подавление
	Глюкокортикоиды	подавление

Гистамин, гастрин, ацетилхолин – три основных стимулятора обкладочных клеток – проявляют суммарно потенцированную активность (комбинированный от-

вет на два или три стимулятора), которая значительно выше, чем простая сумма ответов на каждый из них в отдельности. Ведущая роль в секреции хлористоводородной кислоты принадлежит гистамину. Стимулирующим действием на секреторную активность слизистой желудка обладает также бомбезин (гастрин-стимулирующий полипептид).

Повышение тонуса блуждающего нерва сопровождается увеличением чувствительности секреторных клеток к гистамину и гастрину. Гастрин повышает содержание внутриклеточного кальция, активирует аденилатциклазу, что ведет к увеличению концентрации цАМФ.

Гистамин оказывает свое действие через H_2 -рецепторы. Концентрация его в крови невелика. Гистамин оказывает регулирующее действие на инкрецию гастрина, блокируя выделение последнего. В ткани желудка под действием ацетилхолина и гастрина из ECL-клеток и тучных клеток выделяется гистамин, который через H_2 -рецепторы активирует аденилатциклазу с последующей стимуляцией H^+ - K^+ -АТФазы. Этот фермент обеспечивает электронейтральный обмен ионов калия на ионы водорода. Стимуляция париетальной клетки гистамином повышает аффинность ионов калия к клеточной мембране, которые обмениваются на ионы водорода. Увеличивается синтез и секреция соляной кислоты. В равной степени гистамин стимулирует также продукцию бикарбонатов и слизи (щелочной компонент желудочной секреции). Этот эффект дозозависимый, а именно, под влиянием гистамина параллельно увеличивается продукция HCl и HCO_3^- -иона. Таким образом, гистамин одновременно стимулирует секрецию кислоты, главного повреждающего фактора слизистой оболочки желудка, и бикарбоната, обладающего вместе со слизью цитопротективными свойствами.

Вагусная стимуляция проявляется снижением уровня соматостатина в венозной крови желудка, что приводит к возрастанию инкреции гастрина и секреции желудочного сока. Для оценки тонуса блуждающего нерва определяют содержание панкреатического пептида в плазме, концентрация которого находится в прямой зависимости от холинергической импульсации.

В желудке секреция бикарбонатов находится под парасимпатическим контролем. В двенадцатиперстной кишке продукцию HCO_3^- -иона стимулируют энкефалины и адреналин.

Стимулирующим влиянием на процесс желудочной секреции, особенно соляной кислоты, обладает ПГ $F_{2\alpha}$, высвобождение которого повышается при вагусной стимуляции. Простагландины групп А, Е и простаглицлин подавляют секрецию кислоты и пепсина. ПГ E_2 повышает содержание N-ацетил-нейраминовой кислоты, являющейся составной частью гликопротеинов слизи в желудке, и стимулирует таким образом слизеобразование. Простаглицлин увеличивает продукцию бикарбоната.

Показатели секреторной функции желудка. Слизистая оболочка желудка секретирует хлористоводород-

ную кислоту, семь изоферментов пепсиногена (часть из них элиминируются с мочой в виде уропепсина), слизь, бикарбонаты, электролиты, воду, внутренний фактор Кастла, с участием которого происходит всасывание витамина B_{12} . Концентрация ионов и состав слизи желудочного сока представлены в табл. 2, 3.

Таблица 2

Концентрация ионов в составе желудочного сока

Ионы	Концентрация (ммоль/л)
H^+	110-120
Na^+	25-108
K^+	11,5-18 (13,4±0,1)
Cl^-	130-180 (158±0,59)

Примечание. Между концентрацией ионов (H^+ и Na^+) существует обратная зависимость.

Таблица 3

Состав слизи желудочного сока в норме

Состав	мг/100 мг слизи
Белок	63,7±6,9
Бикарбонат	14,8±6,9
Липиды	18,1±1,9
Нейтральный липид	12,5±1,1
Гликолипиды	3,4±0,5
Фосфолипиды	2,2±0,32
Жирные кислоты	0,2±0,1

В период между приемами пищи количество спонтанно секретируемого сока невелико – базальная секреция (БС) (табл. 4). Стимуляция ее происходит под влиянием импульсов, постоянно поступающих с блуждающего нерва на клетки слизистой оболочки желудка. Базальный уровень секреции и циклические ее изменения в течение суток не оказывают влияния на секреторную активность после приема пищи.

Для определения субмаксимальной секреции (СС) желудка подкожно вводят дигидрохлорид гистамина в дозе 0,01 мг/кг массы тела, для оценки максимальной секреторной функции (МС) – дигидрохлорид гистамина в дозе 0,0245 мкг/кг (с целью снижения побочного эффекта гистамина за 30 мин до пробы вводят антигистаминные препараты). Вместо гистамина можно использовать пентагастрин в дозе 6 мкг/кг (при этом побочных реакций практически не наблюдается).

ПС характеризует «пиковую» секреторную активность, которую определяют как сумму двух максимальных величин секреции за два 15-минутных интервала в течение часа исследования.

В период между приемами пищи секреторная функция соответствует фазам двигательной активности. Очевидно, что в 1-ю фазу она минимальная, а во 2-ю – максимальная. В период минимальной двигательной активности определяется ахлоргидрия.

Нарушения биологического ритма желудочной секреции характерны для больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Ночная желудочная секреция повышается не менее, чем в 2 раза по сравнению со здоровыми, а желудочный сок содержит большое количество свободной соляной кислоты. При этом общий объем секретируемого сока достигает 1 л.

Таблица 4

**Показатели секреторной функции желудка
(аспирационный фракционный метод)**

Показатель	БС	СС	МС	ПС
Объем желудочного сока, мл	50-100	100-140	180-220	210-260
Кислотность, ммоль/л				
– свободная	20-40	70-90	90-100	100-110
– общая	28-48	78-98	98-108	98-118
Продукция, ммоль/час				
– ионов H^+	1,0-3,5	7-11	16-25	22-35
– общей кислоты	1,5-4,0	8-12	17-25	22-36
pH	1,6-2,0	1,21-2,0	1,21-2,0	1,21-2,0
Концентрация, мг/л				
– пепсина	350-500	680-860	730-900	750-900
– билирубина	0,5-2	0,3-1,5	0,1-1,2	0,1-1,2
Пепсин, мг/г	50-80	100-160	180-240	200-250

Примечание. БС – базальная секреция;
СС – субмаксимальная секреция;
МС – максимальная секреция;
ПС – пиковая секреция.

Оценка суточных колебаний секреторной активности, уровня ночной и базальной секреции, угнетающего влияния на нее атропина используется в качестве критерия эффективности ваготомии при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. После двухсторонней ваготомии начинается непрерывная секреция слабокислого сока, что связано с отсутствием тормозного влияния блуждающего нерва. При этом повышается базальный уровень сывороточного гастрина. Введение атропина блокирует инкрецию гастрина и тем самым прерывает постоянный процесс секреции.

Кислотность желудочного сока является одним из факторов, регулирующих эвакуаторную функцию. Хлористоводородная кислота вызывает тормозной эффект при воздействии на рецепторы двенадцатиперстной кишки, поэтому при резекции желудка (антрэктомию) снижается секреторный ответ на вводимые гистамин и гастрин, вагусную стимуляцию, пищевую нагрузку. После ваготомии ответная реакция на гастрин, гистамин, холинергическую стимуляцию снижается.

Секреция желудочного сока в ответ на поступление пищи имеет фазный характер. В зависимости от места действия пищи на чувствительные рецепторы вне ЖКТ и его полостях (выше кардии, в желудке, кишечнике) выделяют следующие фазы желудочной секреции:

- мозговая фаза;
- желудочная фаза;
- кишечная фаза.

В мозговую фазу секреторная активность определяется нервно-рефлекторными факторами, связанными с приемами пищи (вид, запах, вкус пищи, жевание, глотание). Очевидно, что имеется комбинация условно-рефлекторных и безусловно-рефлекторных влияний. К числу безусловно-рефлекторных раздражителей относятся голод и связанные с этим гипогликемия и диаминоацидемия, а также алкоголь. Усиление эфферентной вагусной импульсации запускает процесс кислотообразования и опосредованно повышает инкрецию гастрина.

Желудочная и кишечная фазы секреции возникают в результате механического (растяжение) и химического раздражения стенки желудка и проксимального отдела тонкой кишки. В рефlekсах на растяжение участвуют волокна блуждающего нерва и интрамурального сплетения. Они являются холинергическими, т. е. атропинчувствительными. Растяжение фундальной части желудка не сопровождается повышением продукции гастрина. Это указывает на наличие фундо-фундального рефlekса, а не фундо-пилорического.

Во второй фазе секрецию гастрина стимулируют компоненты пищи и продукты гидролиза. Под влиянием гастрина из тучных клеток высвобождается гистамин и стимулируется секреция HCl в просвет желудка. Растяжение антральной части желудка у человека не стимулирует секрецию кислого желудочного сока и инкрецию гастрина, при этом подавляется секреция, стимулированная пентагастроном. Таким образом, растяжение желудка запускает атропинчувствительный тормозной рефlekс, который (в отсутствии атропина) угнетает инкрецию гастрина.

Продукция ионов водорода сопровождается секрецией в просвет желудка и кишечника ионов бикарбоната. Причем в двенадцатиперстной кишке ионов бикарбоната выделяется в два раза больше, чем в желудке. Часть из них реабсорбируется и попадает в кровь. Другая участвует в синтезе простагландинов и обеспечивает нормальный кровоток в стенке желудка и кишечника. Благодаря достаточной микроциркуляции происходит насыщение тканей кислородом и доставка энергетических субстратов, а также нейтрализация водородных ионов непосредственно в сосудах ЖКТ с участием бикарбонатного буфера.

Кишечная фаза секреции опосредуется холинергической импульсацией и дигестивными пептидами, в частности секретинном. Торможение секреторной функции желудка вызывают находящиеся в двенадцатиперстной кишке жиры, гипертонические растворы углеводов, кислое содержимое.

Секреторная активность слизистой желудка может быть повышенной и пониженной, т. е. гиперсекреция и гипосекреция. В зависимости от состава желудочно-

го сока выделяют гиперацидное, нормацидное, гипоацидное, анацидное состояния, ахлоргидрию и ахилию.

Гастроинтестинальные пептиды и нейропептиды в норме и патологии

Гастрин образуется в G-клетках антрального отдела желудка (гастрин-17), двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы (гастрин-34). В норме натощак содержание гастрина в крови составляет 15-100 нг/л. Он стимулирует секрецию всех компонентов желудочного сока.

Увеличивается образование гастрина при парасимпатической стимуляции, под влиянием бомбезина, компонентов пищи и продуктов гидролиза (белки, аминокислоты – фенилаланин, триптофан, дипептиды, соединения кальция, в значительно меньшей степени – жиры и углеводы).

Продукция гастрина уменьшается при резком закислении среды антрального отдела, большом содержании в пище липидов и кислот, а также под влиянием соматостатина, секретина, вазоактивного интестинального пептида (ВИП), кальцитонина, гастрин-ингибирующего полипептида (ГИП), ПГ E₂.

Таблица 5

Гастроинтестинальные пептиды, секретируемые клетками желудочно-кишечного тракта

Тип клетки	Пептид	Отдел ЖКТ
G	Гастрин	Двенадцатиперстная кишка, антральный отдел желудка, поджелудочная железа
D	Соматостатин	Желудок, двенадцатиперстная, тощая кишка, поджелудочная железа
S	Секретин	Двенадцатиперстная, тощая кишка
I	Холецистокинин	Двенадцатиперстная кишка
K	Гастроингибирующий полипептид (ГИП)	Двенадцатиперстная, тощая кишка
EC ₂	Мотилин	Двенадцатиперстная, тощая кишка
N	Нейротензин	Подвздошная кишка
D ₂	Панкреатический полипептид (ПП)	Поджелудочная железа
EC ₁	Энтероглюкагон	Подвздошная, толстая кишка

Внутривенное введение секретина ингибирует инкрецию гастрина, однако у больных с гастриномой продукция гастрина повышается. Этот тест может быть использован с дифференциально-диагностической целью.

Соматостатин синтезируется в нервных клетках центральной и периферической нервной системы, в эндокриноцитах (D-клетки) ЖКТ и поджелудочной железы. Он ингибирует секрецию соматотропина, тиротропина, пролактина, инсулина, глюкагона.

Соматостатин тормозит секрецию таких дигестивных пептидов, как гастрин, холецистокинин, мотилин, секретин, VIP, желудочный тормозной полипептид. В свою очередь они стимулируют секрецию соматостатина. Секрецию гастрина и соматостатина активируют ионы Ca²⁺.

Стимуляция инкреции соматостатина происходит под влиянием пептонов пищи, кислого содержимого антрального отдела желудка. Тормозящее влияние его на моторику желудка опосредуется через блокаду ацетилхолиновых рецепторов интрамурального сплетения. Реципрокные отношения гастрин-соматостатин, зависят от степени закисления желудочного содержимого и состава поступающей пищи.

Функция антральных D-клеток зависит от кислотности желудочного содержимого. Поэтому возрастная гипохлоргидрия является причиной гипергастринемии и снижения секреции соматостатина у пожилых людей. Снижение содержания соматостатина в слизистой оболочке антрального отдела выявлено у больных с рецидивирующей язвой двенадцатиперстной кишки, что предполагает существенную роль недостаточности соматостатина в патогенезе этого заболевания.

Секретин выделяется S-клетками проксимального отдела тонкой кишки. В физиологических условиях концентрация его в плазме составляет 29-45 нг/л. Он стимулирует экзокринные клетки поджелудочной железы и секрецию бикарбоната поджелудочной железой, печенью, дуоденальными железами. Этот эффект секретина опосредуется через холецистокинин. Секретин усиливает секрецию желчи и кишечного сока и потенцирует действие холецистокинина на моторику желчного пузыря. Это природный антацидный фактор, нейтрализующий кислоты в двенадцатиперстной кишке.

Холецистокинин образуется в I-клетках тонкой кишки под влиянием содержащихся в химусе пептидов, аминокислот, жирных кислот, моноглицеридов. Концентрация его в плазме крови в норме равна 5-800 нг/л. Он стимулирует секрецию желудочного сока, панкреатических ферментов, инсулина, бикарбоната с панкреатическим соком и желчью, моторику желчного пузыря, кишечника и тормозит эвакуаторную активность желудка.

В центральной нервной системе холецистокинин проявляет свою активность в качестве эндогенного антагониста опиатов. На поверхности гладкомышечных клеток, клеток ацинуса и нервных структур выявлены рецепторы, обладающие различной чувствительностью к холецистокинину.

В крови из всего семейства холецистокининов после приема пищи повышается только содержание ХЦК-8.

Возможные изменения концентрации молекулярных форм холецистокинина находятся за пределами чувствительности радиоиммунологического метода. Клиническое значение холецистокинина еще остается не до конца изученным. Известно, что он регулирует аппетит и, следовательно, определяет пищевое поведение.

У больных со стеатореей, при хроническом панкреатите уровень холецистокинина в плазме повышен.

Гастроингибирующий полипептид (ГИП) – желудочный тормозной полипептид – синтезируется в эндокриноцитах (К-клетки) тонкой кишки под влиянием липидов. Снижает секрецию соляной кислоты, угнетает реабсорбцию натрия и воды в ЖКТ. Стимулирует секрецию инсулина после энтерального приема глюкозы (так называемый инкреторный эффект).

Усиление секреции ГИП выявлено у пациентов с измененной толерантностью к глюкозе, диабетом 2-го типа (возможно, ГИП поддерживает гиперинсулинизм) и демпинг-синдромом (вероятно, ГИП способствует гипогликемии).

Снижение продукции ГИП отмечено у больных спру и еюноилеальным анастомозом.

Мотилин секретируется интерохромаффинными клетками тонкой кишки. Является основным дигестивным пептидом, регулирующим моторику желудка и кишечника, вызывая их тонические сокращения. Кроме того, он потенцирует действие ацетилхолина на пилорический отдел желудка.

Уровень мотилина повышается при поносах, вызванных острой инфекцией, болезнью Крона, язвенным колитом, тропической спру. При успешном лечении этих заболеваний концентрация его возвращается к норме.

Нейротензин образуется в N-клетках слизистой оболочки подвздошной кишки, в гипоталамусе и базальных ганглиях. Липиды химуса активируют его секрецию. Высвобождение нейротензина происходит, когда жир достигает дистального отдела тонкой кишки, и транспорт химуса замедляется.

Нейротензин ингибирует двигательную и секреторную функцию желудка, стимулирует секрецию бикарбонатов поджелудочной железой.

Этот пептид обладает вазодилаторным действием на сосуды микроциркуляторного русла, а следовательно вызывает гипотензию. Нейротензин обладает избирательным сосудосуживающим действием на подкожную жировую ткань, которое более выражено у лиц со сниженной массой тела. У тучных людей сосуды подкожной клетчатки реагируют на нейротензин значительно меньше.

Панкреатический полипептид (ПП) образуется в D₂-клетках поджелудочной железы, расположенных по периферии островков Лангерганса. Выделяется в кровь спустя несколько часов после приема пищи.

Секреция ПП находится в прямой зависимости от тонуса холинергической системы и может быть блоки-

рована атропином. Концентрация ПП у пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки может служить показателем тонуса блуждающего нерва. Основное значение этого пептида заключается в регуляции экзо- и эндокринной функции поджелудочной железы. Он обеспечивает снижение тонуса желчного пузыря и повышение тонуса общего желчного протока.

Выделение ПП повышается в условиях гипогликемии и гиперинсулинемии. При панкреатической недостаточности секреция ПП снижена. У больных сахарным диабетом, осложненным локальной нейропатией в пищеварительной трубке, секреция ПП снижена примерно на 90%. На фоне терапии диабета (особенно инсулинотерапии) уровень ПП может достигать физиологических пределов и даже повышаться. При хронических панкреатитах, кистозном фиброзе поджелудочной железы отмечается низкий уровень базального ПП и сниженная секреция его после приема пищи. Это свидетельствует об уменьшении количества клеток, вырабатывающих ПП.

В составе гормонпродуцирующих опухолей поджелудочной железы достаточно часто выявляются клетки, продуцирующие ПП. Поэтому уровень ПП плазмы в этих случаях повышен, что имеет диагностическое значение.

Энтероглюкагон образуется в EC₁-клетках слизистой оболочки кишечника, наибольшая его концентрация обнаруживается в подвздошной и толстой кишках. Секреция его возрастает под действием жиров (в частности триглицеридов с длинными цепями) и углеводов, в первую очередь глюкозы. По структуре представляет собой полипептид, похожий на глюкагон, но отличается от него механизмом действия. Энтероглюкагон оказывает трофическое действие на слизистую оболочку кишечника.

Высокий уровень энтероглюкагона регистрируется после наложения еюноилеального анастомоза, у больных с синдромом мальабсорбции после перенесенных инфекционных заболеваний, целиакией, муковисцидозом, спру и при других состояниях, сопровождающихся уменьшением поверхности всасывания кишечника. Таким образом, увеличение продукции энтероглюкагона в этих случаях является компенсаторной реакцией. У пациентов с энтероглюкагонпродуцирующей опухолью отмечается выраженная гипертрофия ворсинок тонкой кишки и замедление движения химуса по кишечнику.

Нейропептиды

Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) содержится в больших нейросекреторных гранулах типа Р.

ВИП обладает мощным вазодилаторным и гипотензивным действием. В нервной системе желудочно-кишечного тракта, включая поджелудочную железу, имеются нервы и нейроны, содержащие ВИП. Вероят-

но, ВИП выступает в роли посредника при рецептивной релаксации и при торможении перистальтики дистального отдела кишечника. ВИП повышает кровоток в стенке кишки, секрецию кишечного сока и бикарбоната поджелудочной железой, стимулирует инкрецию инсулина, усиливает гликогенолиз в печени. Наряду с этим ВИП подавляет секрецию соляной кислоты обкладочными клетками слизистой желудка. Обычно в крови ВИП не обнаруживается, так как имеет очень короткий период полураспада.

Высокая концентрация ВИП выявляется при випе (синдром Вернера-Моррисона). ВИП-продуцирующие опухоли обычно локализуются в поджелудочной железе, ВИП также продуцируют ганглионеуробластомы симпатического ствола. Высокий уровень пептида приводит к профузным поносам (более 1 л в день), гипокалиемии.

Субстанция P (SP) выделяется в интрамуральном нервном сплетении, нервных окончаниях, иннервирующих желудочно-кишечный тракт, в тканях головного и спинного мозга. При секреции SP в интрамуральном сплетении оказывает стимулирующее действие на моторику. У больных с синдромом Гиршпрунга концентрация SP в сегменте, где имеются поврежденные ганглии, резко снижена. SP определяется в блуждающем нерве, но в большем количестве – в афферентных, чувствительных волокнах, которые замыкаются на уровне задних рогов спинного мозга. На этом уровне SP участвует в передаче информации о боли с периферии в центральную нервную систему.

В определенной степени SP способствует развитию воспалительных процессов в пищеварительном тракте (язвенный колит, болезнь Крона). При этом количество рецепторов для SP в сосудистой стенке при воспалительном процессе увеличивается.

Бомбезин (гастрин-стимулирующий полипептид GRP) образуется в нервных волокнах желудочно-кишечного тракта и в ткани мозга. Стимулирует секрецию хлороводородной кислоты, пепсиногена, секрецию гастрина, панкреатического сока. Способствует выделению холецистокинина, ПП, соматостатина, SP. В медуллярных опухолях щитовидной железы и мелкоклеточных бронхиальных карциномах бомбезин выявляется в высоких концентрациях.

Кальцитонин-реализующий пептид (CGRP) обнаружен в межмышечном и субмукозном сплетениях пищеварительного тракта, где он оказывает тормозное влияние на моторику. Секретируется в центральных и периферических структурах нервной системы. В сенсорных терминалях он определяется вместе с SP.

CGRP независимо от гистамина повышает проницаемость капилляров и способствует развитию отека. Обладает хемотаксическими свойствами в отношении эозинофилов. Совместно с SP является медиатором нейrogenного воспаления. Благодаря выраженному вазодилататорному действию кальцитонин-реализующий

пептид снижает моторику пищеварительной трубки, проявляет антиульцерогенный эффект.

Энкефалины и эндорфины представляют собой эндогенные опиаты. Образуются в головном мозге, желудочно-кишечном тракте, поджелудочной железе и надпочечниках. Оказывают влияние на двигательную активность пищеварительного тракта: непосредственная стимуляция гладкой мускулатуры, тормозное влияние на моторику желудка и кишечника путем блокады высвобождения ацетилхолина и SP в межмышечном сплетении.

Энкефалины обладают непосредственным действием на клетки слизистой желудка, стимулируя выделение эндогенного гистамина или оптимизируя микроциркуляцию в слизистой желудка.

Описанные механизмы объясняют эффективность использования опиатов при диарее. Анальгезирующий эффект опиатов проявляется в ингибировании секреции SP сенсорными нейронами.

Нейропептид Y (NPY) по своей структуре идентичен PYY. Образуется в центральной и периферической нервной системе. Обладает вазоконстрикторным действием, угнетает секрецию ацетилхолина в нервных окончаниях пищеварительного тракта.

Тиролиберин (тиротропин-высвобождающий гормон – TTRG) образуется в гипоталамусе, передней доле гипофиза, спинном мозге, пищеварительном тракте, почках, печени, плаценте, сетчатке глаза. Вызывает угнетение секреции хлороводородной кислоты и моторики желудка, а также снижение абсорбции глюкозы и ксилитов. Вероятно, он обладает соматостатиноподобным действием на систему пищеварения.

Нарушения секреции

Патогенез гиперсекреции. Гиперсекреция отражает повышенную функцию слизистой желудка и возникает при функциональных и органических расстройствах ЖКТ. Функциональные расстройства секреции являются следствием изменений центральной или периферической нейrogenной стимуляции и активности дигестивных пептидов.

При гиперсекреции желудка не всегда существует зависимость между количеством секретируемого сока и уровнем свободной кислоты. Возможно увеличение объема желудочного секрета с неизменной или даже пониженной продукцией хлороводородной кислоты, и, наоборот, повышение выработки кислоты, не сопровождающееся количественными изменениями. Так, при гнойных, септических процессах образуется большое количество секрета с низким уровнем соляной кислоты и низкой переваривающей активностью сока. При вагусной активации усиливается секреция всех основных компонентов желудочного сока, но в большей степени – хлороводородной кислоты (гиперхлоргидрия).

Гиперсекреция нередко наблюдается при язвенной болезни, пилороспазме и, особенно, при пилоростено-

зе, некоторых формах гастрита. Нарушение режима питания, прием больших объемов пищи, курение, охлаждение организма способствуют гиперсекреции. Гиперсекреция возникает при длительной гиперкальциемии на фоне гиперпаратиреоза. Кальций является внутриклеточным регулятором секреторной функции и реализует свое действие через цАМФ. Повышение концентрации кальция в крови сопровождается усилением секреторной активности слизистой желудка и гипергастринемией. Механизм действия гиперкальциемии на концентрацию гастрина до конца не ясен. Известно, что кальций не влияет на секрецию гастрина G-клетками. При этом объем секреции зависит от уровня гастринемии.

Действие внутриклеточного кальция проявляется в реализации ответа клеток на холинергическую импульсацию и гистамин через комплекс внутриклеточного Ca^{2+} с кальмодулином. Последний регулирует активность фосфорилирования через киназу фосфорилации кальциевых каналов саркоплазматического ретикула. Действие внеклеточного кальция проявляется в реализации ответа клеток только на холинергическую импульсацию.

Показателями гиперсекреции являются: БС более 5 ммоль/л HCl, МС свыше 35 ммоль/г HCl.

Повышение секреторной активности и гиперхлоргидрия являются ulcerогенными факторами, то есть повышают вероятность возникновения эрозий и язв слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Возможны диспептические расстройства (тошнота, отрыжка, изжога, боли в эпигастриальной области, редко рвота). Попадание кислого содержимого в двенадцатиперстную кишку в случае усиления моторной функции желудка и ускоренной эвакуации повышает кислотность дуоденального содержимого, при этом инактивируется липопротеиновая липаза и снижается концентрация бикарбонатов, что нарушает процесс переваривания в тонкой кишке.

Патогенез гипосекреции. Гипосекреция проявляется снижением способности слизистой оболочки желудка секретировать хлористоводородную кислоту и пепсиноген.

Анацидным называют состояние, при котором в желудочном соке отсутствует хлористоводородная кислота (ахлоргидрия). При крайнем варианте гипосекреции – ахилии – утрачена способность слизистой выделять основные компоненты желудочного сока. Ахилия может быть первичной (органическое поражение) и вторичной (функциональной) в связи с функциональными расстройствами ЦНС, интоксикацией, заболеваниями печени и желез внутренней секреции.

Органическая ахилия (гистаминорефрактерная) проявляется на поздних стадиях атрофического гастрита, рака желудка, B_{12} -фолиеводефицитной анемии (аутоиммунное повреждение).

Функциональная ахилия имеет в своей основе преобладание тормозного влияния гуморальных факторов.

Введение максимальной раздражающей дозы гистамина в этом случае стимулирует секрецию кислоты.

Ахлоргидрия является одной из причин дефицита железа в организме, ибо только в кислой среде происходит высвобождение ионизированного железа из нерастворимых комплексов. Кроме того, в желудочном соке содержатся мукопротеины, способствующие процессу всасывания железа. Нарушения высвобождения и всасывания железа ведут к развитию железодефицитной анемии.

На фоне ахилии нарушается переваривание в желудке белковой пищи. При адекватной компенсаторной функции поджелудочной железы и тонкой кишки длительное время ахилия протекает бессимптомно. При декомпенсации появляются признаки недостаточности поджелудочной железы и желчевыводящих путей (стеаторея, креаторея). Нарушения функции желудка, желчевыводящей системы и поджелудочной железы являются определяющими в развитии кишечной диспепсии, усиления процессов брожения и гниения в кишечнике. При отсутствии соляной кислоты в желудочном соке усиливается обсеменение кишечника микроорганизмами, развивается дисбактериоз.

Известно, что пациенты с ахилией нередко указывают на непереносимость некоторых продуктов (яйцо, рыба, крабы и др.). Это связано с нарушениями процессов гидролиза белка в кишечнике и всасыванием крупных пептидных молекул, что вызывает аллергические реакции.

Количество микроорганизмов в просвете желудка зависит от концентрации соляной кислоты. Так, при pH ниже 3,0 в 1 мл желудочного сока содержится менее 100 микроорганизмов (в основном это лактобактерии, стрептококки, дрожжи). При pH выше 3,0 количество микробов в желудочном соке значительно увеличивается. При ахлоргидрии в большом количестве (до 100 000/мл) определяется кишечная палочка.

После резекции желудка развиваются аналогичные изменения. При операции Бильрот-II дополнительно возникает ограничение абсорбции ионов железа и кальция. При наложении гастродуоденального анастомоза нарушается ритмическое фазовое взаимодействие органов пищеварения, развивается панкрео-билиарный десинхроноз, страдают процессы переваривания.

Регуляция двигательной функции желудка и механизмы ее нарушений

Роль нервных и гуморальных факторов. В регуляции двигательной функции желудка важная роль принадлежит парасимпатическим, метасимпатическим и симпатическим отделам вегетативной нервной системы. Основная роль отводится блуждающему нерву. При умеренном раздражении его эфферентных волокон моторика желудка усиливается. Тормозной эффект проявляется при раздражении парасимпатических волокон с высоким порогом раздражения, которые обеспечивают поддержание пластического тонуса.

Симпатическая нервная система угнетает двигательную функцию желудка.

Метасимпатическая нервная система желудка представлена 4 нервными сплетениями: подслизистое (мейснерово), межмышечное (ауэрбахово), субсерозное и слизистое. При этом ведущая роль принадлежит межмышечному сплетению. Функциональное состояние всех 4 сплетений контролируется парасимпатической нервной системой.

Существенную роль в регуляции моторики желудка играют дигестивные пептиды и биологически активные вещества (табл. 6).

Таблица 6

Гуморальные факторы, регулирующие двигательную функцию желудка

Стимулируют моторику	Угнетают моторику
Мотилин	Холецистокинин
Гастрин	Секретин
Субстанция Р	Вазоактивный
Нейротензин	интестинальный пептид (ВИП)
Гистамин	Желудочный тормозной пептид
	Нейропептид Y
	Пептид YY
	Серотонин
	Тиротропин-высвобождающий пептид
	Эндорфины

Мускулатура желудка получает импульсацию от водителя ритма, который расположен на большой кривизне желудка (на 5-7 см ниже кардии). Ритмические колебания возникают со скоростью 3 имп/мин. Другой водитель ритма расположен в проксимальной части двенадцатиперстной кишки. В нем генерируется до 12-13 имп/мин. В отличие от сердца в желудке и в кишечнике не каждый возникший в пейсмейкере импульс сопровождается контрактильной активностью. Она проявляется только при наложении на базальный электрический потенциал потенциала действия («спайковый потенциал»).

Различают перистальтический, систолический и тонический характер сокращений желудка.

Перистальтические волны возникают под влиянием пейсмейкера, их амплитуда может колебаться в значительных пределах. В медленную перистальтику включаются мышечные волокна, расположенные дистальнее водителя ритма.

Систолические сокращения, характерные для мускулатуры терминальной зоны антрального отдела, происходят с частотой 3 имп/мин. При этом частицы химуса размельчаются, а механически не обработанные частицы отбрасываются назад в проксимальные отделы желудка.

Тонические сокращения представляют собой непропульсивное повышение тонуса желудка, вследствие чего в определенном отделе или во всем желудке повышает-

ся давление и уменьшается его просвет. Продолжительность тонической констрикции составляет от одной до нескольких минут.

Тонус и рецептивная релаксация. Желудку свойственен определенный *пластический тонус*, то есть способность поддерживать оптимальную контрактильную активность мышц и внутрижелудочное давление. Это свойство реализуется благодаря имеющимся в составе блуждающего нерва тормозным волокнам. Они составляют 10-20% от общего объема блуждающего нерва и имеют высокий порог раздражения. Фундальный отдел и проксимальная часть желудка являются резервуаром для поступающей пищи, под влиянием которой происходит так называемая рецептивная (адаптивная) релаксация. Благодаря этому при поступлении пищи давление в желудке не повышается, и градиент гастродуоденального давления существенно не изменяется. Влияние тормозных механизмов двенадцатиперстной кишки при этом не существенно. Мессенджером рецептивной релаксации является ВИП (вазоактивный интестинальный пептид).

В условиях рецептивной релаксации в проксимальном (фундальном) отделе происходит всасывание воды. После резекции этого отдела ускоряется эвакуация жидкости, в то время как эвакуация плотной пищи существенно не изменяется. После хирургических вмешательств объемная релаксация желудка уменьшается, что приводит к повышению внутриполостного давления.

Несоответствие между рецептивной релаксацией и моторикой приводит к быстрому освобождению желудка от жидкости и большей потребности в пище. Клинически это проявляется диспептическими расстройствами, а иногда симптомами, характерными для демпинг-синдрома.

Релаксационные возможности желудка после ваготомии резко снижаются, так как полностью или частично утрачивается тормозной рефлекс. При гипертонусе резервуарная функция желудка ограничена, что создает условия для развития демпинг-синдрома.

Острая гипотония желудка возникает при нарушении его нервно-мышечного аппарата вследствие интоксикации, рефлекторных воздействий со стороны других органов, а также в результате переедания и одномоментного приема большого объема газированных напитков. Желудок при этом увеличивается в объеме и вследствие резкого истончения стенок превращается в «*перерастянутый мешок*», не способный перемещать содержимое в кишечник. Он может занимать большую часть брюшной полости и достигать малого таза. Секреторная активность слизистой при этом сохраняется, что способствует быстрому переполнению желудка. Чувство тяжести и переполнения сменяется тошнотой, возникает неукротимая рвота. С рвотными массами теряется большое количество воды и электролитов, что сопровождается расстройствами сердечно-сосудистой системы (гипотензия, тахикардия).

Хроническая гипотония желудка развивается постепенно на фоне прогрессирующего затруднения в продвижении пищи (пилороспазм, язвы выходного отдела, рубцовые изменения привратника, опухолевый процесс), при снижении контрактильной активности вследствие дегенерации гладкомышечных волокон и развитии фиброза (склеродермия), вегетативной невропатии (поражение периферических нервных окончаний у больных сахарным диабетом). Возникновение гипотонии желудка может быть также связано с внутриклеточным ацидозом, поскольку частота генераторных потенциалов снижается, если величина рН внеклеточной жидкости приближается к 7,0. Нередко хроническая гипотония сочетается с птозом желудка. Это наблюдается у пациентов пониженного питания, с ослабленной передней брюшной стенкой. Клиническая симптоматика у больных нарастает постепенно и прогрессирует достаточно медленно: вздутие живота, чувство тяжести в эпигастральной области, тошнота, отрыжка съеденной пищей или тухлым содержимым, возможны рвота, сухость во рту, задержка стула, нарастающая слабость, похудание, истощение.

Гипертония желудка – повышенная перистальтическая активность желудка – может проявляться тотальным или локальным (например, пилороспазм) гипертонусом. Ведущее звено патогенеза – снижение порога возбудимости вегетативной нервной системы с преобладанием тонуса блуждающего нерва. Спазмы желудка функционального происхождения наблюдаются чаще у лиц молодого возраста, а у лиц среднего и пожилого возраста – органического генеза. Причиной этого состояния могут быть некоторые интоксикации (свинец, цинк), начальная стадия гиповитаминоза В₁, гиперацидный гастрит, истерия, неврозы.

При гипертонусе снижена резервуарная функция желудка. Его судорожные сокращения задерживают прохождение пищи в нижележащие отделы пищеварительного тракта. Желудок растягивается с трудом и не полностью. Только в течение 5-10 мин после приема пищи или жидкости сохраняется способность слизистой реабсорбировать воду. У больных появляется ощущение полноты в желудке, которое связано с устранением рефлекторной регуляции рецептивной релаксации и пластического тонуса. Эти изменения имеют весьма существенное значение в патогенезе демпинг-синдрома при ваготомии желудка.

Перистальтическая активность желудка. В перерывах между приемами пищи возникают так называемые «голодные сокращения желудка» или «межпищеварительные миоэлектрические сокращения» (ММС). Продолжительность одного полного цикла контрактильной активности составляет 90-120 мин. Межпищеварительные сокращения включают 3 фазы:

1-я фаза покоя, продолжительность примерно 10 мин. Двигательная активность отсутствует. Во время сна продолжительность этой фазы увеличивается до 70-80 мин.

2-я фаза нерегулярной сократительной активности, сходная с таковой при переваривании пищи. Амплитуда и частота сокращений может быть различной. У бодрствующего человека эта фаза максимальная по продолжительности.

3-я фаза выраженных регулярных сокращений, которые охватывают желудок, проксимальную часть тонкой кишки и частично подвздошную кишку. По продолжительности эта фаза короче второй.

Расстройства 3-й фазы могут наблюдаться после ваготомии, резекции желудка, у больных, длительно страдающих сахарным диабетом. Так, после ваготомии характер голодной перистальтики изменяется. В желудке снижается частота перистальтических волн, они становятся неритмичными, изменяется характер их распространения, нарушается координация сокращений различных отделов желудка (десинхронизация), усиливается тонический компонент.

ММС регулируется мотилином. Пику концентрации мотилина в плазме соответствует максимальная контрактильная активность (3-я фаза). В пищеварительную фазу мотилин поддерживает контрактильную активность желудка и двенадцатиперстной кишки на оптимальном уровне. Усиление моторной функции желудка у пациентов с демпинг-синдромом, диареей, связано и с повышенной секрецией мотилина. Секретин не влияет на активность ММС. Однако введение таких веществ, как пентагастрин, гистамин и карбазолин значительно тормозит ММС желудка.

Описанный двигательный цикл характерен также и для гладкой мускулатуры нижнего отдела пищевода, топкой кишки, сфинктера Одди, желчевыводящего протока. Для гладкой мускулатуры толстой кишки подобная цикличность сократительной активности не характерна. Механизм особой контрактильной активности толстой кишки пока остается до конца неясным.

После приема пищи ММС прерываются и включаются перистальтические сокращения разной амплитуды и частоты, характер которых идентичен перистальтическим волнам 2-й фазы.

ММС возобновляется после того, как произошло опорожнение желудка, то есть после поступления в двенадцатиперстную кишку последней порции химуса.

Гиперкинезии желудка обусловлены нервно-психическими расстройствами (в том числе истерический невроз), нарушениями питания (переедание), злоупотреблением алкоголем, курением. Иногда усиление моторики желудка развивается у больных с гипопаратиреозом. В последнем случае изменение контрактильной активности гладкой мускулатуры связано с гипокальциемией.

Стимулирующим действием в отношении гладкой мускулатуры желудка обладают мотилин, субстанция Р (SP), гистамин. Энкефалины и эндорфины также участвуют в регуляции двигательной активности, так как они, с одной стороны, оказывают непосредственное

стимулирующее действие на гладкую мускулатуру ЖКТ, а с другой – опосредованное тормозное влияние на моторику путем блокады высвобождения ацетилхолина и SP в межмышечном сплетении.

Обычно гиперкинезия возникает остро и сопровождается гипертонусом желудка. Возможны локальные и генерализованные спазмы, проявляющиеся клинически коликообразными болями в подложечной области, изжогой, реже – рвотой. В патогенезе гастралгии ведущую роль играет усиление моторики желудка в сочетании с повышением внутрижелудочного давления. При рентгенологическом исследовании видны глубокие волны перистальтики, иногда сегментирующая перистальтика. Желудок приобретает форму рога.

Гипокинезия – снижение перистальтики и тонуса желудка. Существенная роль отводится кишечинальным пептидам и биологически активным веществам, угнетающим моторику желудка, таким как соматостатин, пептид YY, нейропептид Y, тиротропин-высвобождающий пептид, серотонин. Больных беспокоит чувство полноты в желудке, давление и тяжесть в эпигастриальной области.

Гипокинезия часто носит вторичный характер, возникает при инфаркте миокарда, пневмонии, перитоните, инфекционных заболеваниях, поражениях ЦНС, травмах живота, в послеоперационном периоде,

При диабетической нейропатии (диабетический парез желудка) отмечено уменьшение числа и амплитуды волн, замедление эвакуации плотных компонентов из желудка вследствие расстройства 3-й фазы или снижения моторики антрального отдела.

Нарушение перистальтики. Двигательная активность желудка весьма чувствительна к действию весьма различных факторов. При депрессивных состояниях она угнетается, в то время как страх, гнев, возмущение, как правило, стимулируют моторику желудка. Двигательные расстройства могут быть гиперкинетического и гипокинетического характера и обычно сопровождаются изменением эвакуаторной функции.

В антральном отделе желудка может возникать эктопический очаг возбуждения, что проявляется расстройствами медленноволнового ритма. Степень функциональных нарушений определяется ритмичностью импульсов, исходящих из эктопического очага, и временем их возникновения.

Появление тошноты и рвоты натощак или в периоды между приемами пищи – без явной органической или функциональной причины – обычно связано с нестабильной активностью ритма, так называемая тахигастрия или тахиаритмия (4-9 сокращений в минуту, в норме – 3 сокращения). Феномен выявлен с помощью электрогастрографии.

Тахигастрия отражает процесс более частого возникновения длинноволнового ритма под действием эктопического водителя ритма и проявляется серией регулярно возникающих длинноволновых периодов в те-

чение 1 и более минут. При увеличении частоты эктопических импульсов (по сравнению с частотой собственного водителя ритма) антральный отдел желудка функционирует под действием эктопических импульсов. Пароксизмы тахигастрии завершаются компенсаторной паузой.

Тахиаритмия возникает при появлении эктопического очага, в котором модулируются частые импульсы, возникающие нерегулярно. Поэтому длинноволновый ритм приобретает иную форму. Пароксизмы завершаются компенсаторной паузой. Характерным для тахиаритмии является отсутствие перистальтики (гипокинезия) в антральном отделе. Возможна аритмия, связанная с нерегулярной генерацией импульсов в пейсмекере. Обычно такого рода изменения возникают в интервалах между приемами пищи и исчезают после еды.

Нарушение эвакуации. Эвакуация химуса из желудка может быть замедленной и ускоренной. В физиологических условиях скорость этого процесса зависит от интенсивности размельчения химуса. В норме эвакуаторные возможности желудка соответствуют скорости удаления из него жидкости и плотного содержимого и функциональным возможностям кишечника. Плотные компоненты химуса поступают в двенадцатиперстную кишку в виде мелкодисперсной смеси небольшими порциями.

При функциональных расстройствах достаточно часто нарушается функция антрального отдела. Эвакуация твердой пищи замедляется, а жидкая – эвакуируется в нормальные сроки. Условиями для задержки эвакуации плотной составляющей химуса являются снижение сократительной способности антрального отдела и повышение тонуса привратника. Наличие объемного (опухолевого) процесса в этой зоне создает механическую преграду для химуса. Пилоропластика устраняет эти нарушения, и эвакуаторная функция желудка нормализуется.

Привратник в функциональном отношении существенно отличается от других сфинктеров, так как он закрыт не постоянно. Эта особенность предрасполагает к возникновению гастроудоденального рефлюкса, который у здоровых людей практически отсутствует. Давление в области пилорического сфинктера зависит от свойств пищи и двигательной активности двенадцатиперстной кишки. Кислая пища, высокое содержание в ней белков и жиров повышают тонус привратника.

В регуляции опорожнения желудка помимо его наполнения, размеров частиц и вязкости содержимого играют роль рецепторы тонкого кишечника. Кислое содержимое эвакуируется из желудка медленнее, чем нейтральное, гиперосмолярное содержимое – медленнее, чем гипоосмолярное, а липиды (особенно содержащиеся жирные кислоты с цепями из более чем 14 углеродных атомов) – медленнее, чем продукты расщепления белков (кроме триптофана). В регуляции эвакуации участвуют как нервные, так и гормональные меха-

низмы, причем в ее угнетении особенно важную роль играет секретин.

Попадающие во время гастродуоденального рефлюкса в желудок желчные кислоты угнетают эвакуаторную функцию. Компоненты дуоденального содержимого обладают выраженной цитолитической активностью по отношению к слизистой желудка, которая проявляется повреждением фосфолипидных мембран эпителия, дегенерацией слизистой, снижением секреции бикарбонатов, освобождением гистамина, повышением обратной диффузии ионов водорода в слизистую. Клинически это проявляется чувством полноты, болями и чувством жжения в надчревной области.

У здоровых людей имеется обратная зависимость между секреторной и двигательной активностью желудка, т. е. чем больше секреция, тем меньше двигательная активность желудка, и наоборот. Значение хлороводородной кислоты заключается также в том, что она обеспечивает в норме закрытие привратника и его ритмическое раскрытие (кислотный рефлекс). Ацидификация дуоденального химуса способствует замедлению эвакуации из желудка.

После ваготомии возникают нарушения двигательной функции пищевода (дисфагия), желудка (задержка желудочного содержимого и связанные с этим боли в подложечной области, тошнота, рвота, отрыжка), кишечника (диарея и динамическая кишечная непроходимость), желчного пузыря (холестаз), возможно развитие демпинг-синдрома.

Хронические гастриты

Это хроническое воспаление (воспалительно-дистрофический процесс) слизистой оболочки желудка с обязательным нарушением физиологической регенерации железистого эпителия и, вследствие этого, его прогрессирующей атрофией, расстройством секреторной (кислото- и пепсинообразующей), моторной и отчасти инкреторной (синтез гастроинтестинальных гормонов) функций желудка. Таким образом, первостепенная роль в патогенезе принадлежит именно несовершенству репарации и дефектам обновления слизистой.

Необходимо подчеркнуть, что определяющими признаками ХГ являются морфологические изменения слизистой оболочки (на что делается акцент в определении ХГ), но не клинические проявления, которые могут не соответствовать локализации, распространенности и тяжести патологического процесса. Это указывает на необходимость обязательного гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка для диагностики ХГ.

Международным конгрессом гастроэнтерологов предложена современная классификация ХГ, учитывающая особенности этиологии, патогенеза, морфологические и эндоскопические признаки.

Выделяют следующие формы гастрита:

– аутоиммунный (тип А);

- вызванный бактериальной флорой, наиболее часто геликобактерный (тип В);
- сочетание типа А и В;
- химико-токсический (тип С);
- особые формы гастрита (ригидный, гипертрофический – болезнь Менетрие, эрозивно-геморрагический, эозинофильный).

Требуется указывать состояние желудочной секреции: повышенная, сохраненная (нормальная) или секреторная недостаточность (умеренная и выраженная, включая ахлоргидрию); фазность течения ХГ отражает ссыла на обострение или ремиссию процесса.

Распространенность ХГ зависит от возраста: ХГ А (около 10% всех ХГ) встречается в основном в двух возрастных группах: у пожилых людей и детей. Преобладание молодых мужчин среди болеющих ХГ типа В (85% всех ХГ) актуально лишь для возраста до 50 лет. Наиболее частыми причинами хронического гастрита являются постоянное угнетение алкоголем защитной функции слизистой оболочки желудка, ее повреждения ионизирующим излучением, а также аутоиммунное поражение через образование аутоантител к антигенам поверхности эпителиоцитов желудка.

Экзогенным (иначе – предрасполагающим) факторам отводится роль как вызывающих обострение. Нарушения питания: изменение его ритма, злоупотребление некоторыми видами продуктов, включая пристрастие к пряностям, консервантам, а также дефекты первичной обработки пищи в полости рта вследствие плохого состояния жевательного аппарата, – все это имеет значение, прежде всего, как провоцирующие ухудшение состояния моменты. Роль курения как этиологического фактора ХГ не доказана, однако упомянутые вредные привычки закономерно способствуют обострению заболевания. В эту же группу относят ряд химических соединений. Много десятилетий назад обнаружена взаимосвязь между B_{12} -дефицитной анемией, депрессией кислотопродукции и развитием атрофии слизистой оболочки желудка. «Вторичный» гастрит с высокой частотой развивается при нарушениях обмена гормонов щитовидной и паращитовидной желез (диффузный токсический зоб, гипопаратиреоз), сахарном диабете (следствие микроангиопатии), любом заболевании почек на стадии хронической почечной недостаточности (элиминационный гастрит), первичных заболеваниях кишечника (болезнь Крона и др.).

В этиологии и патогенезе **гастрита типа А** центральное место занимают генетически детерминированные аутоиммунные реакции (аутоиммунное заболевание), способствующие образованию аутоантител к обкладочным клеткам и ведущие, в конечном итоге, к резкой атрофии желез слизистой оболочки преимущественно фундального отдела желудка. Поскольку именно в фундальном отделе сосредоточена основная масса париетальных (обкладочных) клеток, вырабатывающих соляную кислоту, ХГ типа А характеризуется ранним

развитием недостаточности кислотопродукции (в сочетании с высоким уровнем гастринемии). Аутосомно-доминантный тип наследования «фактора А» обуславливает у родственников многократное увеличение шансов атрофии слизистой при аутоиммунном (тип А) гастрите, ассоциированном с B_{12} -дефицитной анемией. В патогенезе аутоиммунного атрофического (тип А) гастрита и B_{12} -дефицитной анемии основная роль принадлежит аутоантителам к париетальным клеткам слизистой, вырабатывающим, помимо ионов H^+ , внутренний фактор Кастла. Аутоантитела (плазменные и обнаруженные в желудочном соке) препятствуют связи последнего с витамином B_{12} . Аутоиммунные реакции приводят к деструкции слизистой желудка, в последующем – к тотальной атрофии слизистой тела и дна. В связи с этим повышается вероятность метаплазии слизистой (полипозные разрастания, рак желудка). Нарушение поступления в организм витамина B_{12} ведет к развитию мегалобластической анемии. При гастрите типа А антральный отдел желудка остается интактным.

Частыми «спутниками» упомянутых заболеваний аутоиммунной природы являются тиреоидит Хашимото, инсулинзависимый сахарный диабет.

Для гастрита типа В характерно поражение пилорантрального отдела желудка в начальной стадии заболевания. При прогрессировании процесс распространяется в антрокардиальном направлении преимущественно по малой кривизне.

Среди этиологических факторов вот уже более 15 лет ведущее место занимает микроорганизм *H. pylori*, обнаруживаемый более чем в 90% случаев ХГ. Открытие в 1983 г. австралийскими учеными В. Marshal и R. Warren микробов – обитателей слизистой желудка у лиц, страдающих хроническим антральным гастритом, отнесенных вначале к *Campilobacter*, а затем выделенных в новый род – *Helicobacter* с сохранением видового названия – *pylori*, стало важным моментом в развитии гастроэнтерологии. ХГ типа В можно отнести к категории «заразных» заболеваний, в связи с чем проблема изучения инфекционной природы поражения желудка и двенадцатиперстной кишки и популяризация этих знаний в медицинской среде представляются весьма актуальными.

Заражение у большинства происходит в детском возрасте, и бактерионосительство (в том числе и бессимптомное) длится всю жизнь. С возрастом частота обнаружения возбудителя увеличивается за счет присоединения новых носителей. Передаче НР-инфекции способствуют социальные и экономические факторы: неудовлетворительные материально-бытовые условия, несоблюдение элементарных санитарно-гигиенических норм. Риск заболевания повышается при приеме ряда лекарственных средств (нестероидные противовоспалительные препараты). Подъем заболеваемости приходится на февраль – апрель, когда значительно снижена лизоцимная активность желудочного сока, в связи с чем

слизистая желудка становится более уязвимой для микробов.

H. pylori – спиралевидная, неспорообразующая, с несколькими (от 4 до 6) жгутиками на одном конце, грамотрицательная бактерия, для жизнедеятельности которой необходимы микроаэрофильные условия с повышенным содержанием CO_2 , определенная концентрация водородных ионов в просвете желудка и наличие мочевины. Природные резервуары возбудителя не выявлены. В экологической среде микроорганизм приобретает устойчивую кокковидную форму и реверсирует в вибрион только в желудке.

H. pylori продуцируют большое количество печально известной уреазы. Под влиянием последней при расщеплении мочевины вокруг бактериальной клетки образуется слой CO_2 и аммиака, предупреждающий гибель микроорганизмов при контакте с соляной кислотой желудка. Высокая концентрация CO_2 , кроме того, способствует быстрому росту бактерий. Микроорганизмы образуют сероводород и индол, синтезируют супероксиддисмутазу и каталазу, которые тормозят фагоцитоз, и несколько разновидностей фосфолипаз, разрушающих фосфолипиды слизистой барьера желудка и мембраны покровного эпителия, обеспечивая влияние кислотно-пептического фактора в очагах скопления бактерий.

Ферментативные системы возбудителя, ответственные за его жизнеобеспечение путем синтеза АТФ, оптимально функционируют при рН вне бактериальной клетки в пределах 3,0-6,0. В условиях крайне высокого или предельно низкого рН нарушается трансмембранный транспорт ионов H^+ , что препятствует синтезу АТФ возбудителем. Это объясняет миграцию *H. pylori* из областей первичной колонизации (антрум) в двенадцатиперстную кишку при падении рН. Снижение кислотопродукции (результат атрофии слизистой на поздних этапах любого типа гастрита), напротив, ведет к распространению инфекции в область дна, тела желудка, в область основной массы обкладочных клеток-кислотопродуцентов. Последний феномен известен как антрофундальная экспансия гастрита.

Несмотря на широкое распространение инфекции, геликобактериоз клинически манифестирует не у всех инфицированных. Патогенные свойства бактерий обеспечиваются не только особенностями организма хозяина, но и совокупностью индивидуальных качеств штамма. Так, адгезия, или способность НР прикрепляться к эпителиоцитам, является основным фактором агрессии. Бактерии, проникшие благодаря особенностям своей формы через защитный слой слизи, фиксируются на покровно-ямочном эпителии или проникают в межклеточное пространство. К адгезии способна только незначительная часть штаммов *H. pylori*, которые и несут ответственность за возникновение поражения пищеварительного аппарата; именно адгезия обеспечивает последующее заселение слизистой желудка

геликобактериями. Из-за способности клеток желудка к эндоцитозу часть микроорганизмов располагается внутриклеточно, что снижает эффективность антимикробной терапии.

К факторам агрессии принадлежат также специфические гликозидазы, образующие «коридор» в желудочной слизи, и уреазы с ее токсическим влиянием на окружающий эпителий. Высокие локомоторная способность штамма и хемотаксическая активность ответственны за осуществление направленного (под влиянием специфических хемотаксинов хозяина) передвижения возбудителя в направлении эпителия в условиях вязкой желудочной слизи. Агглютинация антигенов групп крови (гемагглютинация) обеспечивает более надежное прикрепление НР к эпителиоциту. Продукция токсинов обеспечивает прямое влияние НР на клетки эпителия.

Ферменты *H. pylori* разрушают клетки желудка и слой фосфолипидов над слизистой пленкой, провоцируя гибель эпителия под влиянием собственной HCl, пепсина и окружающего микроорганизмы аммиака. Слизистую желудка повреждают стимулированные *H. pylori* лимфоциты (включая сенсibilизированные к «кишечному» антигену), нейтрофилы, моноциты, мигрирующие *in loco morbi* под влиянием вакуольного токсина *H. pylori* – виновника вакуольной дегенерации клеток.

Поскольку различные штаммы *H. pylori* оказывают разное повреждающее действие на слизистую оболочку желудка, клиническая симптоматика варьирует соответственно наличию факторов агрессии. Некоторые *H. pylori* несут «ассоциированный» белок, названный Cag A (cytotoxin-associated gene – маркер продукции возбудителем мощного цитотоксина, а, значит, и высокой вирулентности штамма), иные способны к выработке упомянутого выше «вакуольного токсина»; обе субстанции стимулируют синтез желудочным эпителием интерлейкина-8, участвующего в индукции тяжелых поражений слизистой желудка с геморрагиями и изъязвлениями.

Факторы защиты *H. pylori*. Кислое содержимое желудка губительно для попадающей сюда флоры. Но именно его эпителий является биологической нишей *H. pylori*, что обеспечивается, во-первых, уреазной активностью (кроме реализации бактериальной агрессии, этот фермент в результате метаболизма мочевины создает узкий щелочной «ободок» из CO₂ и аммиака вокруг вибриона – условие резистентности последнего к высоким концентрациям H⁺ в просвете желудка). От повреждающего действия кислоты бактерии защищает также расположение под слоем слизи, где ионы водорода нейтрализованы пристеночной секрецией бикарбонатов. Снижение pH вокруг микробной клетки приводит к активации редукс-помпы (окислительно-восстановительный насос), перекачивающей протоны из клетки наружу и, создавая pH-градиент, активирует АТФ-синтазу, необходимую для жизнедеятельности

микроба. Способность *H. pylori* к трансформации в кокковидные формы с потерей большинства антигенных детерминант при сохранении уреазной активности «маскирует» НР, защищая от иммунного ответа хозяина.

Аспекты колонизации. Первым шагом в развитии НР-инфекции является колонизация полости рта, где имеются благоприятные условия для его персистенции. Клетки *H. pylori* обнаруживаются в зубном налете и слюне. Специфические лектины и гемагглютинины НР взаимодействуют с гликоконъюгатами слюны и склеиваются в микробные колонии. Заглатывание инфицированной слюны ведет к беспрепятственному проникновению возбудителя в пищеварительный тракт. При отсутствии или малом количестве факторов конъюгации в слюне хозяина ассимиляции бактерий не происходит, и их адгезивные свойства сохраняются. Попадая в желудок, *H. pylori* отделяет от эпителия широкий слой слизи. Выраженные локомоторные свойства и ферментативная активность позволяют бактерии пенетрировать слизистый барьер и направленно (хемотаксис) двигаться в сторону эпителия.

Способность *H. pylori* к адгезии и колонизации распространяется исключительно на желудочный (излюбленная локализация – антральный отдел) эпителий или очаги желудочной метаплазии двенадцатиперстной кишки. Это связано с наличием специфических рецепторов – факторов конъюгации – на эпителиальных структурах хозяина и наличием адгезинов у возбудителя, которые, как ключи к замку, подходят к рецепторам макроорганизма. Формирование очагов желудочной метаплазии в двенадцатиперстной кишке у больных хроническим гепатитом (ХГ) типа В и дуоденальной язвой обусловлено гиперпродукцией HCl и усиленной перистальтикой антрального отдела с быстрым пассажем кислого содержимого желудка в двенадцатиперстную кишку. Бактериальные адгезины представлены гликолипидами и гликопротеидами и находятся в составе капсулы, наружной мембраны, фимбрий *H. pylori*. После адгезин-рецепторного взаимодействия возникает перестройка желудочного эпителия с выпячиванием плазмолеммы, плотно охватывающей бактериальное тело. Это явление названо эффектом контактного повреждения, или AEL-феноменом.

Таким образом, только при наличии у хозяина специфических факторов конъюгации возбудитель может вызвать повреждение эпителия. Широта диапазона экспрессии рецепторов адгезии на желудочном эпителии у разных лиц объясняет развитие НР-ассоциированных болезней далеко не у всех инфицированных *H. pylori*.

Отдельного упоминания заслуживают антигены групп крови, которые находятся не только на поверхности эритроцитов, но и во многих биологических средах, на клеточных мембранах, включая эпителий пищеварительного тракта. Факторы конъюгации, представленные антигенами групп крови, являются своеобразной защитой хозяина от инфекции. Попадая в полость

рта, *H. pylori* уже здесь взаимодействует с ними, конкурентно связываясь и уменьшая тем самым вероятность дальнейшего прилипания к эпителиоциту слизистой оболочки желудка. У лиц несекреторного статуса этих факторов конъюгации в слюне нет. Поэтому *H. pylori* попадает в желудочную среду с несвязанным адгезивным комплексом, что обеспечивает свободное прилипание его к эпителию. Этим можно объяснить повышенный риск развития гастрита и язвенной болезни у лиц со «статусом несекретора».

Механизмы повреждения НР клеток хозяина. При связывании рецепторов желудочных клеток и бактериальных адгезинов возникает плотный контакт между бактериальным телом и эпителиальной клеткой (упоминаемый как AEL-феномен). Уреаза *H. pylori* расщепляет мочевину и «окутывает» себя облаком аммония. При этом создается определенный рН вокруг микробного тела, что обеспечивает функционирование жизненно важных ферментных систем геликобактера. С другой стороны, аммоний оказывает повреждающее воздействие на клетку. Активация цитотоксинассоциированных белков (CagA, CagB, CagC) осуществляется процессами адгезии. Токсины приводят к исчезновению щеточной каймы, микроворсин, цитоплазма эпителиоцита вакуолизируется. При разрушении мембраны микроб может находиться внутри клетки, а при разрушении межклеточных контактов – передвигаться в эпителиальной пластинке. Высокая аффинность адгезинов геликобактера к гепаринсульфату может объяснить дефицит гепаринзависимых факторов роста эпителия, что приводит к ухудшению процессов регенерации. Процессы перекисного окисления липидов в фагоцитах, инфильтрирующих собственную пластинку слизистой, усугубляют повреждение эпителия.

Ключевым моментом патогенеза является способность геликобактера вегетировать только в условиях желудочной слизистой либо очагов желудочной метаплазии кишечника.

В зоне «аммиачного облака» гастринпродуцирующие клетки изменяют реакцию на раздражители в сторону гиперстимуляции продукции соляной кислоты и пепсина, а также ускорения эвакуации.

Этиологическая роль *H. pylori* при ХГ типа В аргументирована следующими фактами:

- обнаружение *H. pylori* у всех (100%) больных хроническим гастритом типа В (первый постулат Коха для доказательства инфекционной природы заболевания);
- возможность культивирования *H. pylori*, полученных из слизистой желудка больных ХГ типа В, и рост типичных колоний после посева биоптатов слизистой оболочки (второй постулат Коха);
- развитие клинически и морфологически идентичного заболевания после заражения полученным от больного антральным гастритом и культивированным *in vitro* *H. pylori* (эксперимент В. Marshall

с аутоинвазией и опыты на лабораторных животных – третий постулат Коха);

- наличие локального и системного иммунного ответа;
- наличие морфологических признаков воспаления (плазмноклеточная инфильтрация слизистой) соответственно локализации скоплений возбудителя; зависимость выраженности воспаления слизистой от степени обсеменения *H. pylori*;
- эрадикация бактерий ведет к инволюции гастрита и обеспечивает возможность излечения больного (это справедливо и для пептической язвы).

По отношению к ХГ типа В традиционно выделяют и другие экзогенные (алиментарные – злоупотребление острой, грубой пищей, нарушение ритма питания; неудовлетворительное состояние жевательного аппарата, профессиональные, привычные интоксикации, алкоголизм и др.) и эндогенные (наследственные, пищевая аллергия, некоторые заболевания внутренних органов) этиологические факторы.

Особо следует отметить, что в случае данной нозологии наследственная предрасположенность отсутствует.

При ХГ типа В иммунологическая реактивность организма остается нормальной, и антитела к оболочечным клеткам не образуются. Патогенетические звенья этой формы ХГ включают нарушения регенерации эпителиальных клеток и снижение кровотока в слизистой оболочке желудка, расстройства слизиобразования. Гастринемия не характерна.

При ХГ типа В прогрессирование процесса чаще всего происходит однотипно. Так как основная масса кислото-продуцирующих клеток находится в фундальном отделе, а также (меньше) – в теле желудка, то при антральном гастрите обычно регистрируется гиперацидность. Локализуясь первоначально в антральном отделе, изменения слизистой оболочки затем распространяются по направлению к кардиальному (и фундальному) отделам желудка – так называемая антро-кардиальная экспансия гастрита. По мере расширения зоны гастрита в результате атрофических процессов все больше кислотопродуцирующих клеток «выключается» из процесса формирования кислотного потенциала, что сопровождается прогрессирующим снижением кислотообразующей функции желудка вплоть до ахлоргидрии при диффузной форме гастрита.

Гастрит типа А и В представляет собой диффузный процесс, охватывающий все отделы слизистой желудка. В основе патогенеза лежит сочетание механизмов первых двух типов.

ХГ типа С (рефлюкс-гастрит) выявляется у пациентов с резецированным желудком, перенесших органосохраняющие операции на желудке; при дуоденальных язвах, дуоденитах. Этот тип гастрита – частая находка при сочетанной гастроэнтерологической патологии (хронический панкреатит, хронический холецистит и др.). Важнейшим звеном патогенеза является дуоде-

но-гастральный рефлюкс, ответственный за развитие рефлюкс-гастрита (типа С) оперированного желудка. Для этой формы гастрита характерна гиперплазия слизистой желудка. При лимфоцитарном гастрите происходит имбибция слизистой лимфоцитами. Макроскопически слизистая может быть не изменена, хотя иногда наблюдаются эрозии слизистой.

Нестероидные противовоспалительные (современное название группы – антипростагландиновые) средства способны генерировать в слизистой желудка изменения, аналогичные таковым при рефлюксе, что позволяет отнести их в группу этиологических факторов.

К особым формам гастрита относят эозинофильную, лимфоцитарную формы, а также гастриты, вызванные цитомегаловирусом, палочкой Коха, возбудителем саркоидоза. Под *эозинофильным гастроэнтеритом* понимают инфильтрацию эозинофилами *антрального отдела желудка и (или) тонкого кишечника*. Такая инфильтрация, которую считают следствием неясных иммунопатологических сдвигов, приводит к утолщению стенок желудка в антральном отделе, что приводит к обструкции входу пищи в желудок из пищевода. У больных с таким редким видом гастрита часто выявляют рост содержания эозинофилов в циркулирующей крови. Под влиянием терапии кортикостероидами эозинофильный гастроэнтерит может подвергнуться обратному развитию через апоптоз эозинофилов.

Гиперплазию слизистой желудка характеризует, прежде всего, значительное увеличение складок слизистой оболочки желудка. Исследование биоптата выявляет гиперплазию (увеличение числа клеток до величины большей, чем обычная) клеток слизистой оболочки желудка, а также (у некоторых больных) ее инфильтрацию активированными клеточными эффекторами воспаления со свойствами фагоцитов и лимфоцитами. Гиперплазию желудка вызывают:

- болезнь Менетрие;
- гиперсекреторная гастропатия;
- гастринома (синдром Золлингера-Эллисона).

Для болезни Менетрие типичны грубые извитые складки слизистой оболочки с гиперплазией слизистых клеток и уменьшением числа париетальных и главных клеток (зимогенные клетки, секретирующие пепсин). Гиперплазия эпителиоцитов желудка сопровождается образованием зазоров между ними, что обуславливает потери альбумина через патологически измененную слизистую оболочку в просвет желудка. Снижение протеолитической активности желудочного сока как причина недостаточного частичного переваривания пищи в желудке, а также рост коллоидно-осмотического давления содержимого желудка, поступающего в двенадцатиперстную кишку, из-за миграции в просвет желудка альбумина вызывают осмотическую диарею у пациентов с болезнью Менетрие. Часто единственным сим-

птомом болезни является боль, локализованная в эпигастриальной области. Гипоальбуминемия как следствие болезни может обусловить интерстициальные отеки.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки

Это хроническое рецидивирующее заболевание, при котором вследствие нарушения нервных и гуморальных механизмов регуляции секреторно-трофических процессов образуется язва (реже две язвы и более) в желудке или двенадцатиперстной кишке.

Этиология. Язвенная болезнь связана с нарушением нервных, а затем и гуморальных механизмов, регулирующих секреторную, моторную функции желудка и двенадцатиперстной кишки, кровообращение в них, трофику слизистых оболочек. Образование язвы в желудке или двенадцатиперстной кишке является лишь следствием расстройств этих функций.

Отрицательные эмоции, длительные психические перенапряжения, патологические импульсы из пораженных внутренних органов при хроническом аппендиците, хроническом холецистите, желчнокаменной болезни нередко являются причиной развития язвенной болезни.

Среди гормональных факторов имеют значение расстройства деятельности гипоталамо-надпочечниковой системы и функции половых гормонов, а также нарушение выработки пищеварительных гормонов (гастрина, секретина, энтерогастролина, холицистокинина), нарушение обмена гистамина и серотонина, под влиянием которых резко возрастает активность кислотно-пептического фактора. Определенную роль играют наследственные конституциональные факторы (наследственное предрасположение встречается среди больных язвенной болезнью в 15-40% случаев).

Язвенная болезнь с пептическими язвами желудка и двенадцатиперстной кишки – это полигенное заболевание. Поэтому для родственников пробанда первой степени вероятность страдать от пептической язвы в три раза выше, чем у представителей основной группы популяции.

Гастронома как фактор роста кислотно-деструктивной активности желудочного сока ведет к образованию пептических язв. При этом синдром Золлингера-Эллисона может быть элементом *синдрома множественной эндокринной неоплазии*. Хронический гастрит типа В может привести к язве желудка, так как снижает защитную функцию его слизистой оболочки.

Образование в ходе раннего органогенеза легких и органов системы пищеварения из одного источника – кишки, а также прямая связь систем внешнего дыхания и пищеварения с внешней средой возможно определяют частое одновременное возникновение у больных хронического обструктивного бронхита (бронхиальной астмы) и пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

Чаще всего пептические язвы возникают в желудке и проксимальной части двенадцатиперстной кишки. Реже они поражают слизистую оболочку нижней трети пищевода и тонкой кишки. Язвы нижней трети пищевода, как правило, представляют собой следствие рефлюкс-эзофагита. В тонкой кишке пептическое изъязвление слизистой оболочки может происходить в дивертикуле Меккеля, слизистая оболочка которого содержит клетки гастрального эпителия, способные к секреции соляной кислоты и пепсина.

Пептические язвы реже выявляют у женщин, чем у мужчин. Язвы двенадцатиперстной кишки возникают в десять раз чаще, чем язвы желудка и гораздо раньше по ходу онтогенеза (в среднем на 10 лет). Максимум риска трансформации предрасположенности к язвенной болезни с образованием язвы двенадцатиперстной кишки достигает в 40 лет (50 лет при язвенной болезни с пептической язвой в желудке). Риск повторного развития язв двенадцатиперстной кишки после ее закрытия под влиянием терапии составляет 80%. Вероятность возникновения язвы двенадцатиперстной кишки у больных с пептической язвой желудка – 33%.

Хроническая интоксикация ядами, которые содержат табачный дым, ведет к образованию пептической язвы желудка и двенадцатиперстной кишки посредством механизмов:

- снижение экзокринной функции поджелудочной железы как причина падения выведения ее щелочного секрета в двенадцатиперстную кишку и относительно низкой концентрации бикарбонатных анионов в ее просвете;
- увеличение выброса кислого желудочного содержимого в двенадцатиперстную кишку вследствие падения тонуса пилорического сфинктера;
- рост секреции главными клетками пепсиногена I, о котором свидетельствует рост его концентрации в сыворотке крови.

Известно, что риск возникновения пептической язвы у больных ревматоидным артритом, регулярно принимающих нестероидные противовоспалительные средства, составляет 20-30%. Нестероидные противовоспалительные средства (аспирин, ибупрофен, вольтарен и др.) угнетают синтез простагландинов в стенке желудка, тормозя в ней активность циклооксигеназы и липооксигеназы. В результате падает защитная функция слизистой оболочки стенки желудка, во многом определяемая образованием и функционированием в ней простагландинов – вазодилататоров с функциями факторов клеточного роста.

Кортикостероиды, используемые для длительной фармакотерапии, как блокаторы анаболизма и катаболические гормоны – антагонисты инсулина, тормозят репаративные процессы в желудочном эпителии, что снижает его защитную функцию. Предположительно через рост чувствительности адренорецепторов сосудистого русла к эндогенным катехоламинам кортикостеро-

иды усиливают спазм резистивных сосудов и прекапиллярных сфинктеров в стенке желудка, что увеличивает объем юкстакапиллярного шунтирования и снижает защитную функцию слизистой оболочки желудка.

Патогенез. Непосредственное формирование язвы происходит в результате нарушения физиологического равновесия между факторами агрессии и защитными барьерами слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Факторы агрессии. К условно повреждающим факторам агрессии следует отнести те эндогенные химические соединения, которые и в нормальных условиях постоянно контактируют с покровным эпителием пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки. К ним относится желудочный сок, содержащий 0,16 N соляную (хлористоводородную) кислоту, пепсин, липазу и желчь, в состав которой в свою очередь входят гипертонические растворы различных химических соединений и олеиновая кислота, оказывающие повреждающее действие на слизистую желудка при частых рефлюксах желчи в антральный отдел желудка (табл. 7).

Экзогенно в пищеварительный тракт могут поступать химические вещества, обладающие прямым ulcerогенным действием, среди которых на первое место по частоте язвообразования выходят нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Этанол также повреждает эпителиальные клетки непосредственно при контакте, особенно если его концентрация составляет 10% и более от общего объема содержимого желудка. Никотин и другие составляющие табачного дыма прежде всего повреждают микроциркуляторное русло гастродуоденальной слизистой, делая ее менее устойчивой к вредным воздействиям. Другим механизмом действия никотина, ослабляющим защиту слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки от образования язв у курящих людей, является подавление поджелудочной железой секреции бикарбонатов. В случае уже имеющейся язвы, никотин замедляет процессы заживления, снижая выраженность компенсаторной краевой гиперемии вокруг язвы.

Некоторые заболевания являются частыми предрасполагающими факторами образования у пациентов гастродуоденальных язв – хронические обструктивные заболевания легких, эмфизема легких, цирроз печени и почечная недостаточность. Эмфизема приводит к системному ацидозу, в том числе и стенки желудка. При циррозе печени и почечной недостаточности снижается градиент pH между просветом желудка и клетками покровного эпителия за счет усиления обратной диффузии ионов H^+ в слизистую. Менее распространенными факторами являются такие заболевания, как болезнь Крона, гастриннома, гиперпаратиреозидизм, мастоцитоз, для течения которых также характерно развитие пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

Однако ведущей причиной образования пептических язв является инфекция гастродуоденальной слизи-

стой оболочки, вызываемая бактерией *H. pylori*. Гастриты, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) и язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) патогенетически связаны с этой инфекцией. Она впервые была обнаружена в слизистой антрального отдела желудка у больных с хроническим активным гастритом, который всегда сопутствует ЯБДК. Инфекция *H. pylori* относится к хроническому виду инфекций и персистирует на протяжении всей жизни до тех пор, пока не будет проведена эрадикация бактерий с помощью адекватной терапии антибиотиками.

Факторы защиты. Большое разнообразие различных повреждающих веществ и агрессивных факторов неизбежно встречаются на своем пути множество механизмов защиты со стороны слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Концепция слизистого барьера объединяет в единое целое систему защитных механизмов, которые препятствуют скоплению ионов водорода на апикальной мембране и внутри эпителиальных клеток желудка или двенадцатиперстной кишки. *Слизистый барьер включает в себя три основные линии защиты:*

- неактивный слой слизи и бикарбонатов;
- слой эпителиальных клеток желудка, энтероцитов и гоблетовских клеток двенадцатиперстной кишки, активно продуцирующих слизь и бикарбонаты;
- микроциркуляторное русло слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки.

Следует подчеркнуть, что слизистый барьер – не только структурная, но, в первую очередь, функциональная система физико-химических и биохимических процессов на уровне поверхностных эпителиальных клеток, обеспечивающая в условиях нормальной микроциркуляции крови эффективную защиту слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки.

Неактивный слой. Первая линия защиты представлена тонким слоем слизи и растворимыми в ней бикарбонатами (HCO_3^-). Слой выстилает 98% поверхности желудка изнутри и внутреннюю поверхность двенадцатиперстной кишки на всем ее протяжении. Единственными непокрытыми областями являются ямки желудочных желез, из которых кислый желудочный сок истекает под давлением 17 мм рт. ст. в просвет желудка. В этом слое осуществляется химический процесс нейтрализации ионов водорода (H^+) желудочного сока, поэтому слой называют неактивным. Слизь сама по себе не может нейтрализовать H^+ ионы, но в нее постоянно секретируются анионы HCO_3^- из клеток поверхностного эпителия и образуется концентрированный буферный раствор бикарбонатов. Они являются главными анионами, способными нейтрализовать ионы H^+ непосредственно у поверхности эпителиальных клеток.

По своему коллоидному состоянию слой представляет собой водный гель и поэтому не может служить достаточно мощной физической преградой для обратной диффузии ионов H^+ . Этот слой создает частично

проницаемый барьер для низкомолекулярных соединений, (например, кислот) и более эффективную преграду от макромолекулярных веществ и бактерий.

Очень важной характеристикой неактивного слоя является его гидрофобность, так как большинство факторов агрессии и повреждающих агентов желудка водорастворимы. Гидрофобность слизи обеспечивают входящие в ее состав поверхностно-активные фосфолипиды, которые по своему составу сходны с сурфактантом легких.

Слизь секретируется путем экзоцитоза с поверхности эпителиальных и гоблетовских клеток. Непосредственная регуляция выброса осуществляется внутриклеточными вторичными медиаторами, к которым относятся циклическая АМФ, фосфатидилинозитол и Ca^{2+} , которые, в свою очередь, активируются под воздействием эндогенных нейротрансмиттеров (нейротензина и ацетилхолина) или паракринных веществ (простагландина, вазоактивного ингибитора пепсина – VIP, секретина), связывающихся с соответствующими рецепторами базальной мембраны секретирующих клеток. Секреция слизи подавляется атропином и НПВП. Контакт слизистой с легкими раздражителями (соляной кислотой, олеиновой кислотой или этанолом) вновь стимулирует продукцию слизи с помощью местных нейротрансмиттеров, паракринных веществ и вторичных медиаторов. У здорового человека существует равновесие между постоянной продукцией слизи гастроуденальными слизистыми клетками, с одной стороны, и протеолитическим действием пепсина и трипсина, разрушающих целостность слоя гликопротеинов и пептидов слизи в просвете желудка и двенадцатиперстной кишки – с другой.

Таким образом, *защитные функции слизи осуществляются следующими путями:*

- концентрируя и удерживая анионы HCO_3^- у поверхности париетальных клеток в неактивном слое, препятствуя их дальнейшей диффузии в просвет желудка;
- предотвращая контакт клеток покровного эпителия с пепсином и желудочной липазой;
- обволакивая свежие, только что проглоченные частички пищи, смазывая покров желудка и предохраняя его таким образом от повреждений грубой пищей;
- частично нейтрализуя ионы H^+ с помощью отрицательно заряженных гликопротеинов и пептидов слизи;
- захватывая бактерии, поступившие в просвет желудка и двенадцатиперстной кишки.

Защитный слой эпителиальных клеток. Ряд гастроуденальных эпителиальных клеток, выстилающих просвет желудка и двенадцатиперстной кишки, сам по себе создает своеобразную непроницаемую защитную мембрану и является следующей линией защиты слизистого барьера. Морфологическими структурами,

способствующими осуществлению этой функции, служат бислойные фосфолипидные апикальные мембраны клеток, плотно покрывающие их со стороны просвета желудка, и непроницаемые плотные соединения между соседними клетками эпителия, в обычных условиях предотвращающие обратное поступление кислого желудочного сока из просвета желудка в клетки и через околоклеточное пространство в интерстициальную ткань. Эти межклеточные соединения представлены множеством (около 15) белковых тяжей, которые, как ремнями, стягивают клетки между собой. Под электронным микроскопом не было обнаружено видимых дефектов в плотных протеиновых стяжках между клетками на замороженных срезах слизистой. Соединения клеток в фундальном отделе желудка более плотные, чем аналогичные связи в антральном отделе и двенадцатиперстной кишке, куда происходит меньший выброс кислоты.

Если соляная кислота все же проникает в цитоплазму, эпителиальные клетки способны противостоять небольшой закисленности с помощью механизма ионного Na^+/H^+ обмена и обратного поступления HCO_3^- в цитоплазму через $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ -каналы. Непроницаемость апикальных мембран и околоклеточных соединений для кислоты делают эти механизмы достаточными для поддержания внутри клеток значений показателя pH на нормальном уровне.

В условиях физиологической регенерации эпителиальных гастродуоденальных клеток (в норме период их полужизни составляет 2 дня) или при их гибели под воздействием токсических веществ (НПВП, алкоголь и др.), они слущиваются в неактивный слой и быстро замещаются мигрирующими эпителиальными клетками, поднимающимися из генеративной зоны области щеечных желез. Этот процесс обновления эпителиальных клеток, следующий за их гибелью, называется «реституция» (восстановление).

Секреция бикарбонатов в желудке. Секреция бикарбонатов (анионов HCO_3^-) клетками поверхностного эпителия осуществляется с помощью процессов внутриклеточного метаболизма, а выделение их в просвет желудка – активным трансцеллюлярным ионообменным путем через апикальные поверхности клеточных мембран.

Внутриклеточная карбоангидраза превращает CO_2 и H_2O в HCO_3^- и H^+ . NaHCO_3 поступает в клетки с током крови из интерстициальной ткани, добавляя буферные вещества к внутриклеточному пулу бикарбонатов. Через $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ -ионообменники апикальной мембраны происходит выделение HCO_3^- в неактивный слой слизи. У здоровых взрослых людей абсолютная продукция ионов HCO_3^- составляет 1 ммоль/ч. Ионообменники базолатеральной мембраны, в свою очередь, поддерживают внутриклеточную концентрацию ионов H^+ , Na^+ и K^+ на постоянном уровне.

Объем секреции бикарбонатов слизистой желудка составляет не более 10% выброса соляной кислоты.

Принимая во внимание, что желудок секретирует 100 ммоль HCl , продукция бикарбонатов составляет 10 ммоль HCO_3^- в сутки. Следовательно, такой объем базальной продукции бикарбонатов не может нейтрализовать раствор кислоты с pH равной 1,0. В то же время, если желудок секретирует 10 ммоль HCl в сутки, для нейтрализации достаточно секреции 10 ммоль HCO_3^- . Таким образом, базальной секреции бикарбонатов достаточно для нейтрализации раствора кислоты с pH равной 2,0.

Эффективность работы слизистого барьера по нейтрализации кислоты отражает градиент pH между просветом желудка, поверхностью клеток эпителия, цитоплазмой этих клеток и кровью. Если у здоровых людей pH в просвете желудка составляет 2,0, на поверхности слизистых клеток pH 6,0, внутри слизистой pH равняется уже 7,0, а в кровотоке – 7,4. Когда секреция HCO_3^- подавляется или усиливается, процессы протеолиза слизи (что наблюдается при приеме НПВП), внутриклеточный ацидоз может привести к некрозу клеток слизистой.

Секреция бикарбонатов в двенадцатиперстной кишке. Энтероциты тонкой кишки, так же, как эпителиальные клетки желудка, секретируют HCO_3^- в неактивный слой посредством описанных активных ионообменных механизмов. Однако в отличие от эпителия желудка эпителиальные клетки двенадцатиперстной кишки могут дополнительно секретировать бикарбонаты еще двумя пассивными проводниковыми путями: 1) через проводники апикальной мембраны из цитоплазмы в просвет кишки и 2) по межклеточным проводникам из интерстициальных тканей в просвет кишки. Последний путь возможен благодаря менее плотным по сравнению с желудком соединениям между соседними клетками эпителия. В двенадцатиперстной кишке 40% объема продукции бикарбонатов приходится именно на проводниковый путь секреции. Эти множественные процессы позволяют дуоденальной слизистой секретировать на несколько порядков больше анионов HCO_3^- на грамм ткани, чем секретирует слизистая желудка. И, наконец, соседние органы пищеварения добавляют HCO_3^- ионы в просвет кишки в составе желчи и панкреатического сока. Поджелудочная железа и печень секретируют по 60 ммоль HCO_3^- в сутки каждая. Таким образом, просвет двенадцатиперстной кишки получает примерно столько же анионов HCO_3^- в день, сколько в него поступает из желудка катионов H^+ . Соответственно значение pH в просвете пилорического сфинктера может быть равным 2,0, но уже через несколько сантиметров внутри просвета двенадцатиперстной кишки pH поднимается до 7,0-8,0.

Секреция бикарбонатов дуоденальной слизистой усиливается в 3 раза при прямом контакте клеток с ионами H^+ , однако у пациентов с дуоденальными язвами эта реакция ослаблена.

В основе регуляции секреции бикарбонатов лежит центральная парасимпатическая стимуляция ацетилхо-

лином, высвобождающимся при раздражении вагуса. Кроме того, гастродуоденальная секреция HCO_3^- стимулируется местным высвобождением простагландинов, допамином и VIP в ответ на первичное раздражение соляной кислотой. При этом наиболее мощным стимулом секреции бикарбонатов является снижение pH в просвете желудка ниже 2,0. Секреция бикарбонатов подавляется симпатической нервной стимуляцией.

Микроциркуляция крови в слизистой оболочке. Третью линию защиты эпителия желудка и двенадцатиперстной кишки создает микроциркуляторное русло крови. Слизистая оболочка желудка обильно снабжена ветвящейся сетью кровеносных капилляров.

Микроциркуляторное русло гастродуоденальной слизистой обеспечивает снабжение эпителиальных клеток водой, кислородом, питательными и буферными веществами, без которых клетки не могли бы секретировать HCO_3^- и слизь. При этом ток крови направлен таким образом, что эпителиальные клетки получают кровь, которая уже прошла в непосредственной близости от париетальных клеток. Секреция соляной кислоты париетальными клетками в просвет желудка усиливает кровенаполнение слизистой и вызывает мощный приток с кровью щелочных соединений, что обеспечивает адекватную секрецию бикарбонатов клетками поверхностного эпителия. Капиллярная сеть осуществляет и дренирующую функцию, отводя в общий кровоток ионы H^+ , проникшие в слизистую.

Если стимуляция желудочной секреции вызывает значительное усиление местного кровоснабжения, то уменьшение кислотной продукции снижает местный кровоток и, теоретически, делает слизистую оболочку более уязвимой к воздействию факторов агрессии, что со всей очевидностью подтверждается в клинической практике.

β -адренергическая стимуляция, гистамин, вазоконстрикторы и окись азота являются основными стимуляторами кровенаполнения слизистой. Напротив, α -адренергическая стимуляция, вазоконстрикторные простагландины, индометацин, тромбаксан, лейкотриен B_4 и фактор, активирующий тромбоциты, снижают кровоток в слизистой оболочке желудка. Любое резкое уменьшение тока крови, например при геморрагическом шоке, вызывает острую местную ишемию слизистой, что является основным механизмом образования острых стрессорных язв желудка при кровопотерях. Тяжелая и длительная ишемия, продолжающаяся около 30 мин, опустошает сосуды гастродуоденальной слизистой, вызывает некрозы и десквамацию эпителиальных клеток, выстилающих просвет желудка и двенадцатиперстной кишки.

Цитопротекция – это способность эндогенных веществ (глутатион, окись азота и др.) или лекарственных препаратов (мизопростол, сукралфат, антациды, препараты висмута и др.) предотвращать или смягчать повреждения гастроинтестинальной слизистой, выз-

ванные различными вредными или ядовитыми химическими веществами (этанол, НПВП, гипоксия и др.).

Арахидоновая кислота, которую синтезируют эпителиальные клетки желудка, является исходным соединением для синтеза простагландинов с помощью фермента циклооксидазы и синтеза лейкотриена с помощью липооксидазы. Цитопротекция PGs определяется их способностью стимулировать продукцию HCO_3^- и слизи, усиливать кровоток в слизистой оболочке, подавлять обратную диффузию ионов H^+ из просвета желудка в клетки эпителия и стимулировать реституцию поверхностного эпителия, вызванную повреждением. Кроме того, PGs доказали способность усиливать приток серозной жидкости к тканям слизистой оболочки желудка при их повреждениях. Это приводит к своеобразному растворению или разведению концентрации токсических веществ в тканях стенки желудка и является еще одним механизмом защиты слизистой с помощью так называемой «гистодилиции».

В формировании язв в желудке наибольшее значение имеет снижение резистентности слизистой оболочки, ослабление ее сопротивляемости повреждающему воздействию кислого желудочного сока.

В механизме же развития язв в выходном отделе желудка и особенно в двенадцатиперстной кишке, напротив, решающим фактором является усиление агрессивности кислотно-пептического фактора. Образованию язв предшествуют ультраструктурные изменения и нарушения в тканевом обмене слизистой желудка.

Если у больных язвенной болезнью с локализацией язвы в двенадцатиперстной кишке уровень базальной секреции соляной кислоты обкладочными клетками и интенсивность ее выброса париетальными клетками после стимуляции пентагастрином обычно умеренно или значительно повышены, то у пациентов с пептической язвой желудка эти показатели находятся на нормальном уровне или даже несколько снижены. Это заставляет предположить более значимую роль в патогенезе пептической язвы желудка падения защитной функции слизистой оболочки.

Концентрация гастрина в сыворотке крови у больных с пептической язвой желудка как натощак, так и после приема пищи несколько повышена. При пептической язве двенадцатиперстной кишки она аномально возрастает после приема пищи, а натощак находится на нормальном уровне.

Язвой желудка называют альтерацию слизистой оболочки, которая достигает подслизистого слоя. В случае поверхностного повреждения слизистой говорят об эрозии. В зависимости от локализации выделяют три типа язв желудка.

1-й тип – язва малой кривизны тела желудка, характерно гипоацидное состояние;

2-й тип – сочетание язвы малой кривизны тела желудка с язвой или рубцово-язвенной деформацией лу-

ковицы двенадцатиперстной кишки, характерно гиперацидное состояние;

3-й тип – язва препилорического и пилорического отделов: характерно нормо- и гиперацидное состояние.

Решающим фактором в возникновении пептического повреждения слизистой пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки является несоответствие между агрессивными и протективными факторами (табл. 7).

Таблица 7

Факторы, влияющие на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки

Агрессивные факторы	Протективные факторы
Соляная кислота и пепсин желудочного сока	Слизь
Желчные кислоты	Секреция бикарбонатных ионов поджелудочной железой и желчью
Лизолецитин	Адекватное кровоснабжение слизистой
<i>Helicobacter pylori</i>	Синтез простагландинов E_2 , $F_{2\beta}$
	Нормальная моторика

Нарушение барьерной функции слизистой оболочки может происходить по-разному. В норме слизь представляет собой гель, содержащий кислые и нейтральные гликопротеины и воду. Именно слизь, в первую очередь, является границей между клетками слизистой и содержимым желудка. Она обладает обволакивающим действием, препятствуя воздействию механических компонентов пищи.

Буферная система слизи обеспечивает нейтрализацию химически активных веществ. В просвете желудка постоянство концентрации пепсина поддерживается благодаря свойствам слизи ингибировать его реабсорбцию. При язве желудка, несмотря на ограничение секреторной активности слизистой, возможно вторичное эрозирование вследствие качественной или количественной неполноценности протективных факторов (образование слизи, состоятельность эпителия). Напротив, при язве луковицы двенадцатиперстной кишки главными являются такие факторы, как повышенное образование соляной кислоты и пепсина.

При достаточном образовании слизи и бикарбоната регенерация эпителия слизистой не нарушена. Однако только при условии достаточного кровотока в слизистой возможны оптимальная регенерация эпителия и образование энергии для выполнения вышеназванных функций. Существенную роль в поддержании оптимальной перфузии слизистой, а следовательно в образовании слизи и бикарбоната, играет ПГ I_2 . Протективная роль эндогенных простагландинов (ПГ E_1 , E_2), содержащихся в слизистой оболочке желудка, проявляется снижением кислотообразования и увеличением продукции бикарбоната. Стимуляция выработки эндогенных простагландинов снижает ulcerогенный эффект. Их цитопротективное действие связано со сти-

муляцией слизеобразования и щелочного компонента желудочного сока, оптимизацией кровотока.

ПГ $F_{2\beta}$ обладает способностью стабилизировать мембраны лизосом, эпителия слизистой, ингибировать активность лизосомальных ферментов, поддерживать нормальный уровень ДНК в клетках эпителия, предупреждая таким образом их сращивание.

ПГ E_1 подавляет действие ингибиторов синтеза белка в слизистой, что оптимизирует репаративные процессы в ней. Отчетливое снижение содержания ПГ в слизистой определяется у больных с медиастральными язвами. У пациентов с длительно нерубцующимися язвами желудка по периферии язвенного дефекта уровень ПГ E_2 значительно ниже, чем у больных с хорошей динамикой рубцевания. Хотя есть указания, что в ряде случаев у больных с язвенной болезнью уровень ПГ E_2 в крови и слизистой желудка повышен по сравнению с контрольной группой.

Уменьшение продукции эндогенных простагландинов приводит к снижению кровотока в слизистой желудка и замедлению регенерации эпителия, что способствует беспрепятственному действию агрессивных факторов.

В последнее время существенную роль в возникновении язвы отводят *Helicobacter pylori* (НР), который выявляется у 70% пациентов с хроническим гастритом и язвой желудка, и у 95% пациентов с язвой луковицы двенадцатиперстной кишки. НР ослабляет защитные свойства слизистой оболочки и усиливает факторы агрессии, стимулируя секрецию гастрина и выработку гистамина.

Патогенное действие бактерий связано с их выраженными адгезивными свойствами, выработкой цитотоксинов и ферментов (уреазы, каталазы, протеиназы, липазы), которые разрушают структуру слизистого слоя, позволяя соляной кислоте и пепсину проникать к клеткам эпителия. Мощным повреждающим фактором является аммиак, образующийся в процессе жизнедеятельности бактерии под действием уреазы. Он ингибирует АТФазу эпителиальных клеток слизистой оболочки, в результате этого нарушается энергетический баланс клеток. Из аммиака могут образовываться цитотоксические вещества, такие как гидроксиамин, монохлорамин.

НР выделяет факторы хемотаксиса лейкоцитов. Происходит инфильтрация слизистой оболочки нейтрофилами, лимфоцитами, моноцитами, плазматическими клетками. Эти клетки выделяют биологически активные вещества, обуславливающие дальнейшее течение воспаления (активация лейкоцитов, повреждение ткани, нарушение микроциркуляции, иммунный ответ).

Таким образом, НР запускает воспалительный процесс в слизистой оболочке. Воспаление сохраняется до тех пор, пока существует НР. Только после исчезновения микроба происходит восстановление слизистой оболочки.

Вероятно, рецидивы язвенной болезни связаны с повторным попаданием микроба. При наличии микроба

рецидив язвенной болезни у 70% пациентов наступает в среднем через один год. С другой стороны, у 90% больных, у которых этот микроб не был выявлен, рецидива не наступает даже по прошествии нескольких лет.

В патогенезе язвенной болезни имеет значение местная иммунная система, представленная Т- и В-лимфоцитами, плазматическими клетками, а также иммунными клетками, секретирующими IgA, M, G.

Активация иммунной системы при язвенной болезни связана с накоплением на дне язвы продуктов распада, микроорганизмов. По периметру язвы слизистой оболочки усиливается синтез IgA и IgM («первая линия защиты»). При недостаточности этих реакций возрастает продукция IgG («вторая линия защиты»), стимулирующих макрофаги. В ходе фагоцитоза иммунных комплексов высвобождаются лизосомальные ферменты, которые усиливают протеолиз собственных тканевых белков. Представленный механизм аутоагрессии способствует хронизации язвенного процесса.

У больных язвенной болезнью желудка в крови количество Т-лимфоцитов снижено, изменяется содержание В-лимфоцитов, иммуноглобулинов, снижается титр комплемента и активность лизоцима в сыворотке крови.

Ульцерогенное действие противоревматических препаратов (салицилаты, индометацин и т. п.) проявляется в повреждении ими слизистой барьера, а именно в ингибировании синтеза ПГ E₂ и снижении кровотока слизистой.

Хроническая язва желудка и двенадцатиперстной кишки, протекающая с рецидивами, в 6-15% случаев осложняется стенозом в области пилорического отдела желудка и двенадцатиперстной кишки, реже – в области среднего отдела желудка. Степень сужения определяет выраженность нарушения эвакуаторной функции, в связи с этим выделяют компенсированный, субкомпенсированный, декомпенсированный стеноз.

Компенсация стеноза возможна благодаря усилению контрактильной активности гипертрофированных мышц желудка, что обеспечивает нормальную эвакуацию химуса в двенадцатиперстную кишку.

Для декомпенсации характерна нарастающая гипокинезия и гипотония мышц желудка, клинически проявляющаяся выраженным болевым синдромом в эпигастриальной области, частой рвотой пищей, съеденной накануне, диареей, нарастающей слабостью.

Длительная потеря желудочного сока и кишечного содержимого приводит к тяжелым нарушениям водно-электролитного баланса: дегидратация, гипохлоремия, гипокалиемия, гипокальциемия. Иногда возникают тетанические судороги, выявляются положительные симптомы Хвостека и Труссо.

Уменьшение ОЦК сопровождается прогрессирующей диспротеинемией, гипальбуминемией и дисаминоацидемией. Потеря ионов H⁺, Cl⁻, K⁺ вызывает сдвиг кислотно-основного равновесия, развивается гипохлоремический, гипокалиемический алкалоз.

Выведение с мочой азотистых шлаков снижается, что обуславливает развитие ретенционной гиперазотемии (внепочечной).

У большинства больных рецидив язвенной болезни сопровождается умеренной активацией калликреин-кининовой системы, что, несомненно, следует рассматривать как компенсаторно-приспособительную реакцию организма, направленную на улучшение локального кровотока и транскапиллярного обмена. В период обострения активность калликреин-кининовой системы повышается в среднем в 3-5 раз. Кинины существенно изменяют микроциркуляцию, повышают проницаемость сосудов, что в сочетании с гипокоагуляцией и повышенной фибринолитической активностью создает предпосылки к геморрагическим осложнениям. Свободные кинины (в основном брадикинин), возбуждая болевые рецепторы и вызывая сокращение гладких мышц, способствуют появлению болевого и диспептического (тошнота, рвота, изжога) синдромов. В плазме повышено содержание брадикинина, прекалликреина, общего калликреина, а количество его ингибитора уменьшено.

В стадии ремиссии и при рубцевании язвы активность калликреин-кининовой системы не отличается от нормальных значений. Поэтому активацию этой системы при обострении язвенной болезни следует рассматривать как процесс вторичный и усугубляющий течение воспаления.

В процессе ульцерогенеза имеет значение фактор активации тромбоцитов (ФАТ), который образуется в тучных клетках, сенсibilизированных IgE, из арахидоновой кислоты. Местная стимуляция секреции ФАТ происходит под действием токсинов, вырабатываемых *Helicobacter pylori*.

ФАТ вызывает вазоконстрикторное действие, тем самым ухудшает локальный кровоток, повышает проницаемость сосудистой стенки, стимулирует агрегацию тромбоцитов. Под влиянием ФАТ усиливается перекисное окисление липидов (ПОЛ) и высвобождение лизосомальных ферментов из нейтрофилов. Это является одним из механизмов повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. ФАТ оказывает самостоятельное стимулирующее влияние на моторику желудка, которое не блокируется периферическими М-холинолитиками, ганглиоблокаторами, антагонистами адренорецепторов, ваготомией. Блокаторы H₂-рецепторов гистамина также не оказывают влияния на ульцерогенный эффект ФАТ. К неспецифическим антагонистам ФАТ относятся атропин, налоксон, тиролиберин, природные терпены.

Одним из осложнений язвенной болезни является *перерождение язвы в рак*. Вопрос остается спорным до настоящего времени, так как практически невозможно разграничить первично-язвенную форму рака и рак желудка на почве перерождения доброкачественной язвы. Уровень секреции хлористоводородной кислоты в распознавании малигнизации язв желудка значе-

ния не имеет. Так, в 28,5% случаев у больных раком желудка отмечена повышенная кислотность, в 50% – нормальная, лишь в 21,7% случаев она была сниженной. Размер и локализация язвы значения не имеют.

Нарушения гастродуоденальной моторики следует рассматривать как фактор, способствующий процессу язвообразования в желудке. Очевидно, что ослабление тонуса и снижение перистальтики приводит к застою кислого содержимого и более длительному его контакту со слизистой желудка. Согласно теории «антрального спора» при язвенной болезни замедление эвакуации химуса (вследствие ослабления двигательной активности) приводит к растяжению стенок антрального отдела, это сопровождается увеличением инкреции гастрина, стимулирующего секрецию кислоты. Пролонгированное действие кислоты на слизистую оболочку способствует язвообразованию.

Известно, что снижение контрактильной активности (преимущественно антрального отдела) и замедление эвакуации химуса характерны для язв гастродуоденальной локализации. Однако наиболее выраженные изменения тонуса и перистальтики регистрируются при локализации язвы в антральном отделе желудка. Применение препаратов, улучшающих моторику желудка (метоклопрамид), способствует заживлению язвы.

Дискоординация двигательной функции двенадцатиперстной кишки и желудка на фоне слабости сфинктера привратника проявляется дуоденогастральным рефлюксом. При этом в двенадцатиперстной кишке отмечаются антиперистальтические сокращения и повышение давления в желудке.

В дуоденальном соке содержатся желчные кислоты и лизолецитин (образуется из холецистина под влиянием панкреатической фосфолипазы). Их повреждающее действие в отношении слизистой желудка сводится к разрушению слизистого барьера, что в 10-12 раз увеличивает ретродиффузию ионов H^+ , а также к лизису клеточных мембран с образованием сначала эрозий, а затем и изъязвлений. Желчные кислоты и лизолецитин повреждают клетки слизистой желудка, однако при этом имеют значение также соляная кислота и пепсин, ибо достоверно показано, что язва образуется только в присутствии кислоты. Развивается местный тканевой ацидоз, что стимулирует инкрецию гастрина и гистамина. Микроциркуляция в этой зоне нарушается, возможны застойные явления, микротромбозы, в дальнейшем – отек и некроз слизистой с образованием язвы.

Образование язвы при гипацидном состоянии происходит, как правило, в условиях поврежденного слизистого барьера, то есть в этом случае даже небольшого количества кислоты достаточно для изъязвления эпителия слизистой оболочки. При этом вокруг язвы развивается воспалительная реакция в виде атрофического гастрита. Изменяются структура и свойства слизистой, что еще в большей степени нарушает ее барьерную функцию.

В развитии язвы луковицы двенадцатиперстной кишки первостепенное значение имеют агрессивные факторы: соляная кислота и пепсин. У пациентов с язвой луковицы двенадцатиперстной кишки резко увеличено количество обкладочных клеток по сравнению со здоровыми. Активность этих клеток значительно выше. Поэтому не происходит адекватного торможения секреции гастрина в условиях гиперсекреции соляной кислоты, т. е. прием пищи вызывает избыточную и продолжительную секрецию гастрина. Произведенная у этих пациентов ваготомия не прерывает повышенную секрецию соляной кислоты и гастрина.

У пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки нарушается адекватное соотношение между двигательной и секреторной функциями. При этом у больных с гиперсекрецией отмечается усиление контрактильной активности и более быстрое опорожнение желудка. Поступление кислого желудочного содержимого в кишку, однако, не замедляет эвакуацию из желудка, как это имеет место у здоровых. Сохраняющаяся ускоренная эвакуация связана с аритмичным функционированием привратника. Укорочение времени нахождения пищи в желудке не приводит к оптимальной нейтрализации кислоты буферными компонентами сока. Поэтому в двенадцатиперстную кишку попадает кислое содержимое, обладающее агрессивными свойствами в отношении слизистой кишки. При этом количество бикарбоната, секретиремого поджелудочной железой и слизистой кишки, снижено.

Значение быстрого опорожнения желудка в развитии язвы луковицы двенадцатиперстной кишки остается не до конца ясным. Ранее считали, что именно поступление кислого желудочного содержимого в двенадцатиперстную кишку и недостаточная секреция бикарбоната поджелудочной железой приводит к ульцерации. В настоящее время большее внимание уделяется снижению продукции бикарбоната слизистой кишки.

Причины рецидивов язвенной болезни

Оперативное вмешательство по поводу язвенной болезни не всегда освобождает пациентов от этого недуга, ибо возможность рецидивов язвенной болезни достаточно высока.

Очевидно, что простая гастроэнтеростомия и ушивание язвы не изменяют активности агрессивных факторов, т. е. сохраняется влияние парасимпатической нервной системы, большое количество париетальных клеток и повышенное образование гастрина в антральном отделе желудка. Частичная ваготомия не обеспечивает устранения вагусного влияния.

Причинами рецидивов могут быть:

- неадекватное хирургическое вмешательство (простая гастроэнтеростомия, ушивание язвы, частичная ваготомия, недостаточный объем оперативного вмешательства);
- гиперсекреция (антральный отдел желудка, гиперкальциемия, обширная резекция тонкой кишки);

- экзогенные факторы (неправильное питание, курение, стресс, ненаркотические анальгетики).

Наиболее часто рецидивы язвы возникают после операции по Бильрот-I, при которой формируется длинная культя желудка и сохраняется большое количество обкладочных клеток. Напротив, операция по Бильрот-II обеспечивает попадание пищи из желудка в тонкую кишку, минуя двенадцатиперстную кишку, которую резецируют. В том случае если ее не резецируют, слизистая продолжает секретировать гастрин, который стимулирует образование соляной кислоты.

Патопфизиология печени

Печеночная недостаточность – это патологическое состояние, характеризующееся нарушением одной или нескольких функций печени и проявляющееся диспротеинемией, желтухой, геморрагическим синдромом и нервно-психическими расстройствами.

С употреблением в качестве синонимов печеночной недостаточности терминов «холемия», «гепатаргия», «большая кома» и «малая кома», «шоковая печень», «аммиачная интоксикация» связаны разнообразные классификации печеночной недостаточности. В зависимости от механизма развития выделяют две основные формы печеночной недостаточности: *эндогенную (печеночноклеточную, или истинную)*, развивающуюся в результате поражения паренхимы печени, и *экзогенную (портально-печеночную, или шунтовую)*, обусловленную в основном поступлением из воротной вены в общий кровоток богатой аммиаком крови по портокавальным анастомозам (например, при циррозе печени с выраженной портальной гипертензией). Обычно наблюдается смешанная форма печеночной недостаточности с преобладанием роли эндогенных факторов.

Выделяют **малую печеночную недостаточность**, когда слабо выраженные нарушения метаболических функций печени выявляются в основном с помощью функциональных печеночных тестов, сопровождаясь минимальными клиническими проявлениями, и **большую печеночную недостаточность** со значительными метаболическими и клиническими проявлениями, главные из которых – печеночная энцефалопатия и геморрагический синдром.

По течению различают острую и хроническую печеночную недостаточность. Острая печеночная недостаточность характеризуется острыми массивными некрозами печени. Хроническая печеночная недостаточность связана как с тяжелыми диффузными дистрофическими изменениями гепатоцитов, так и с прогрессирующей гибелью паренхимы.

Этиология. Основные причины печеночной недостаточности:

- острый и хронический гепатит, цирроз, альвеококкоз, первичные и метастатические опухоли печени;
- нарушение внутрипеченочной гемодинамики при окклюзии печеночных вен (синдром Бадда-Киари);

- заболевания, осложняющиеся развитием внепеченочного холестаза, – желчнокаменная болезнь, опухоль общего печеночного или общего желчного протока, опухоль или стеноз фатерова соска (большого сосочка двенадцатиперстной кишки), хронический панкреатит с обтурацией общего желчного протока, повреждение желчных протоков;
- заболевания других органов и систем – системные заболевания соединительной ткани, эндокринные, сердечно-сосудистые и инфекционные болезни;
- отравления гепатотропными токсическими веществами – фосфором, четыреххлористым углеродом, тринитротолуолом, хлорированными нафталинами, свинцом, стиролом, инсектицидами из группы фосфор- и хлорорганических соединений, хлороформом, галотаном, а также растениями рода *Senetio*, *Crotalaria*, *Heliotropum*, грибами (строчки, бледная поганка), непереносимость некоторых лекарственных средств (антибиотики, аминазин, атофан, сульфаниламиды, уретан, туберкулостатические и противодиабетические препараты);
- экстремальные воздействия на организм (травмы, ожоги, тяжелые оперативные вмешательства, сопровождающиеся образованием обширной раневой поверхности, массивной кровопотерей, тяжелыми гнойными осложнениями, переливаниями крови).

В клинической практике чаще встречаются первая, вторая и третья группы причин. Основным этиологическим фактором развития печеночной недостаточности является вирусный гепатит, на долю которого приходится подавляющее большинство случаев развития токсической дистрофии печени, приводящей к печеночной недостаточности вплоть до развития печеночной комы.

Наряду с причинами особо выделяют факторы, провоцирующие развитие печеночной недостаточности или усугубляющие ее течение. К ним относят:

- злоупотребление алкоголем;
- лекарственные интоксикации, особенно большими дозами барбитуратов;
- наркоз;
- интеркуррентные инфекции;
- нервные потрясения (при эндогенной печеночной недостаточности);
- оперативное вмешательство, в частности наложение портокавального анастомоза;
- желудочно-кишечные кровотечения;
- перегрузку пищевым белком, аминокислотами;
- парацетез;
- применение диуретических средств;
- острые нарушения кровообращения (при экзогенной печеночной недостаточности).

Присоединение тромбоза воротной вены или облитерирующего эндофлебита печеночных вен, нередко на

блюдающееся у больных циррозом печени, как правило, провоцирует быстрое развитие печеночной недостаточности.

Патогенез. Патогенез печеночной недостаточности зависит от этиологического фактора, индивидуальных особенностей и реактивности организма. Существует несколько основных процессов, комбинация которых определяет характер поражения печени и обуславливает различную клиническую картину печеночной недостаточности: механизмы первичного повреждения гепатоцитов (дистрофические и некробиотические изменения), холестаз, мезенхимальная реакция. Однако основное звено в патогенезе занимают дистрофические и некробиотические изменения гепатоцитов.

Механизмы первичного повреждения гепатоцитов

Гепатотоксический эффект различных веществ определяется их сродством к рецепторному аппарату клеток печени. Именно взаимодействие лигандов с рецепторами и вызывает дальнейшие изменения печеночной паренхимы

В зависимости от свойств гепатотоксинов могут возникать некротические изменения очагового или диффузного характера. При продолжительных и повторных повреждениях печеночной паренхимы регенераторные способности гепатоцитов резко снижаются.

Диффузные некрозы клинически проявляются нарушением функции печени, в первую очередь расстройствами обмена веществ (нарушен синтез факторов свертывания крови, альбуминов, холинэстеразы, лецитин-холестерол-ацилтрансферазы), снижена активность реакций биологического трансформирования (переаминирование, трансаминирование). Выведение веществ через желчный шунт блокировано, развиваются ферментемия, гипербилирубинемия, холемия, накапливаются ксенобиотики.

Гипоксия печеночной паренхимы возникает чаще всего в результате перфузионных нарушений и действия разобщающих ядов. Интенсивность митохондриального окисления при этом снижается, истощаются энергетические резервы гепатоцитов. Угнетение окислительного фосфорилирования проявляется в замедлении транспорта ионов в мембране митохондрий, особенно кальция. В последующем нарушаются функции других клеточных структур. В большей степени повреждаются перивенозные зоны печеночных долек. При длительных застойных процессах в печени формируется перивенулярный фиброз.

Перекисное окисление липидов и образование свободных радикалов. В процессе биотрансформации субстратов образуются активные формы кислорода. Это способствует активации процессов ПОЛ. Гепатотоксические ксенобиотики, такие, как галотан, метоксифлуран, энфлуран, хлороформ, тетрахлорметан и др., в качестве

промежуточных продуктов микросомальной биотрансформации способны образовывать свободные радикалы (СР). До тех пор, пока сохраняется равновесие между образованием и элиминацией свободных радикалов, повреждения клеток не происходит. Любые нарушения этого равновесия и увеличение концентрации СР проявляются повреждением гепатоцитов. СР обладают высокой реакционной способностью, они инициируют ПОЛ мембран и непосредственно взаимодействуют с макромолекулами.

Промежуточные продукты распада (альдегиды, перекиси, гидроксиальдегиды, кетоны, продукты распада трикарбоновых кислот) являются высокотоксичными веществами, так как сами, обладая свободными радикалами, могут вызывать усиление процесса перекисного окисления или вступать во взаимодействие с макромолекулами белков.

Образующиеся в процессе биотрансформации ксенобиотиков СР могут стимулировать образование вторичных, третичных свободных радикалов типа супероксидного аниона, гидроксильного радикала.

Токсичные свободные радикалы проявляют только локальное повреждающее действие, в то же время альдегиды, обладающие высокой диффузионной активностью, способны повреждать многие внутриклеточные структуры, в том числе и эндоплазматический ретикулум.

Накопление продуктов ПОЛ в мембранах эндоплазматического ретикула сопровождается общим снижением активности систем оксигеназ со смешанной функцией и деградацией терминального компонента этой системы – цитохрома P_{450} . В условиях патологии имеется обратная корреляция в микросомальной фракции между содержанием цитохрома P_{450} и концентрацией продуктов ПОЛ. Причем само ПОЛ способно вызвать лишь конверсию P_{450} в неактивную форму P_{420} .

Способностью включаться в метаболизм гепатоцитов подобным образом обладают некоторые антибиотик. Возникающие при этом изменения ковалентных взаимодействий дают возможность внутриклеточным и бактериальным протеазам и липазам расщеплять белки, пептиды и фосфолипиды,

Низкомолекулярные химические вещества, такие как хиноны, эпоксиды, а также СР могут связываться с белками, образуя конъюгированные антигены. Это инициирует иммунный ответ гуморального или клеточного характера (так называемый «иммунохимический гомеостаз»). Нейтрализация токсических продуктов, образующихся в процессе ПОЛ и имеющих в своем составе витамин Е, обеспечивается системой эндогенных антиоксидантов. Депонирование и перераспределение эндогенных антиоксидантов, в том числе и витамина Е, происходит преимущественно в печени. При дисфункции гепатоцитов антиоксидантная активность липидов значительно снижается.

Нарушения ферментных систем. В механизмах повреждающего действия гипоксии и гепатотоксинов са-

мая яркая мишень – нарушение активности ферментативных систем мембран эндоплазматического ретикула с резким снижением детоксикационной функции печени, снижение активности и сопряженности процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях, повышение лизосомальной энзиматической активности, накопление нейтральных липидов, угнетение белкового синтеза, дисбаланс ионного состава вследствие повреждения транспортных систем мембран, изменения активности внутриклеточных мессенджеров.

В основе изменений ферментативной активности гепатоцитов лежит резкое возрастание концентрации Ca^{2+} цитоплазмы. При повышении уровня внутриклеточного Ca^{2+} в первую очередь происходит активация фосфолипазы всех мембранных структур гепатоцитов, мембран митохондрий и эндоплазматического ретикула, запускающей каскад ПОЛ.

При длительном воздействии этанола угнетается активность ферментов цикла Кребса, повышается мембранная проницаемость клеточных и внутриклеточных структур (митохондрий, лизосомы и т. п.) вследствие разрушения липидного матрикса из-за снижения холестерина, являющегося стабилизатором липидного бислоя. При хроническом алкоголизме определяются гипертрофированные и атипичные крипты, кристаллоидные отложения в матричном слое, повреждение и уменьшение текучести мембран вследствие уменьшения общего количества митохондриальных фосфолипидов. Алкогольная интоксикация сопровождается повышением в плазме крови уровня свободных жирных кислот. Усилению их синтеза способствует повышение коэффициента НАДН/НАД вследствие окисления этанола. Это, в свою очередь, ингибирует β -окисление и усиливает эстерификацию α -глицерофосфата или холестерина.

Под влиянием этанола и ацетальдегида, вероятно, в эндоплазматической сети синтезируется алкогольный гиалин, который состоит из белка, фосфолипидов, полисахаридов и обладает антигенными свойствами. Он накапливается в виде телец Мэллори в интермедиарных филаментах, цитозоле, экстрацеллюлярно и изменяет функциональную активность цитоскелета. Алкогольный гиалин и антитела к нему циркулируют в крови, образуют иммунные комплексы, вызывая иммунокомплексное повреждение. Очищенная фракция алкогольного гиалина оказывает сенсибилизирующее влияние на лимфоциты, ускоряет реакцию бласттрансформации и коллагеногенез. Морфологически для алкогольного поражения печени характерно появление центролобулярного некроза, жировой дистрофии, набухания и вакуолизации митохондрий и эндоплазматической сети.

Ртуть и ртутьорганические соединения повреждают мембраны внутриклеточных структур, блокируя сульфгидрильные группы белковых молекул, входящих в состав мембран.

Иммунные реакции при патологии печени. Клеточно-опосредованные иммунные реакции протекают с участием Т- и В-лимфоцитов. Включаются как цитотоксические реакции, обусловленные антителами, так и клеточно-опосредованные реакции с участием активированных киллеров.

При хронической и острой формах гепатита, а также у пациентов с аутоиммунным хроническим персистирующим гепатитом в крови повышено содержание CD8^+ Т-лимфоцитов с цитолитическими свойствами.

В качестве антигенных детерминант, вызывающих образование активированных Т-лимфоцитов, выступают вирусы, аутоантигены и гаптены.

При поражении вирусом гепатита В возникают очаги иммунного цитолиза гепатоцитов, в которых персистирует вирус. При этом обнаруживается поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg). Индукцию цитолиза обеспечивают циркулирующие иммунные комплексы как гетерологичные, содержащие АГ вируса, так и аутологичные, образующиеся с включением печеночного аутоантигена-липопротеида, к которому вырабатываются АТ (IgG). АТ фиксируются на поверхности гепатоцитов, а также индуцируют цитотоксичность нормальных лимфоцитов в отношении печеночных клеток.

Количество клеток, вступающих во взаимодействие с вирусом, определяет клиническое течение гепатита.

При острых и хронических заболеваниях печени титр IgG, М, А в плазме крови различен. При алкогольном и первичном билиарном циррозах определяется высокий титр IgA.

Высокий уровень иммуноглобулинов плазмы при хронических заболеваниях печени, особенно при циррозе, по всей вероятности, – адаптивная реакция организма на снижение макрофагальной активности печени.

В процессе развития заболевания образуется большое количество АТ к внутриклеточным антигенным детерминантам, высвобождающимся при некрозе.

Индикаторы повреждения гепатоцитов. Дегенерация и некроз гепатоцитов сопровождаются изменением проницаемости клеточных мембран. В зависимости от объема и степени повреждения из клеток в кровь высвобождаются эквивалентные количества энзимов. К ним относятся:

- цитоплазматические (АЛТ, АСТ, ЛДГ5);
- митохондриальные (глутаматдегидрогеназа, сукцинатдегидрогеназа, малатдегидрогеназа, М-АСТ, цитохромоксидаза, урокиназа);
- лизосомальные (β -N-ацетилглюкозаминидаза, кислые гидролазы – кислая фосфатаза, арилсульфатаза, α -глюкозидаза);
- микросомальные (глюкозо-6-фосфатаза);
- рибосомальные (холинэстераза).

Эти энзимы служат маркерами повреждения гепатоцитов. Выделяют 5 основных патологических синдромов поражения печени.

Цитолиз

В развитии синдрома цитолиза гепатоцитов выделяют обычно две стадии – биохимическую, или обратимую, и морфологическую, или необратимую. Биохимические процессы, лежащие в основе некроза гепатоцитов, сводятся главным образом к нарушению окислительных процессов. При синдроме цитолиза в митохондриях падает концентрация АТФ и НАД, нарушая электролитный баланс и проницаемость клеточных мембран. Внедряющийся в митохондрии кальций тормозит процессы окислительного фосфорилирования, повреждая энергозависимые функции гепатоцитов – синтез белка, мочевины, гиппуровой кислоты и др. Существенную роль в дальнейшем прогрессировании лизиса клетки играют лизосомы. Дезинтеграция мембран лизосом в связи с нарушением окислительного фосфорилирования заканчивается их разрывом с выходом в цитоплазму гидролитических ферментов, содержащихся в этих органеллах, – рибонуклеазы, дезоксирибонуклеазы, кислой фосфатазы, катепсина. Этот процесс сопровождается распадом клеточных структур и заканчивается некрозом клетки.

Маркеры цитолиза:

1. Гиперферментемия за счет:

- АлаТ;
- АсаТ.

АлаТ расположена в цитоплазме гепатоцитов, АсаТ – больше в митохондриях, меньше – в цитоплазме. Особенно богата аминотрансферазами печеночная ткань, прилегающая к портальным полям. Повышение верхней границы нормы аминотрансфераз в 1,5-5 раз – признак умеренной гиперферментемии; в 5,1-10 раз – средней степени; в 10,1 раза и более – высокой.

Наиболее значительная и стойкая гиперферментемия – при остром вирусном гепатите:

- гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП).

Часть расположена в цитоплазме, часть связана с мембранами микросомальной фракции и билиарного полюса гепатоцита. Более выраженная гиперферментемия – при хронической интоксикации алкоголем и гепатотоксинами, при длительном холестазе:

- альдолазы;
- глутаматдегидрогеназы.

Более выраженные изменения при острой интоксикации алкоголем и лекарствами, при остром холестазе, при центридолевых некрозах «шоковой печени»:

- СДГ;
- ЛДГ (5).

2. Гипербилирубинемия (за счет прямой фракции).

3. Повышение в сыворотке крови концентрации железа и витамина В₁₂.

4. Гипоальбуминемия.

5. Снижение концентрации эфиров холестерина.

Холестаз

Холестаз (холестатический синдром) – патологическое состояние, обусловленное падением объемной скорости движения желчи по желчевыводящим путям и снижением ее эвакуации в просвет кишечника, аккумуляцию ее основных компонентов в циркулирующей крови – холемию.

Холестаз может быть обусловлен вне- и внутрипеченочными причинами. Затруднение оттока желчи в результате внешней (внепеченочной) причины вторично приводит к нарушению образования и секреции желчи. Причины холестаза:

- заболевания печени (гепатит, цирроз, холангиокарцинома) и желчевыводящих путей (холангит, перихолангит, дискинезия);
- обтурация печеночного и общего желчного протоков камнем, паразитами;
- опухоли панкреатодуоденальной области;
- послеоперационные рубцовые изменения желчевыводящих протоков и нарушения иннервации желчного пузыря;
- фармакологические препараты (эстрогенные и андрогенные препараты, контрацептивы, производные фенотиазина, левомецетин, толбутамид и т. п.);
- врожденные нарушения (артериопеченочная дисплазия, внутрипеченочная билиарная атрезия);
- врожденные гемолитические анемии (серповидно-клеточная анемия, талассемия).

Основной внутрипеченочной причиной холестаза являются функциональные расстройства гепатоцитов, при этом нарушается транспорт веществ и ионов из пространства Диссе в гепатоциты, трансцеллюлярное перемещение, секреция образующихся соединений в желчевыводящие протоки.

Интенсивность секреции желчи определяется функциональным состоянием интерстициальных волокон и микрофиламентов, зависящим от водно-электролитного гомеостаза печеночной ткани. Расстройства водно-электролитного баланса возникают при ингибировании транспортных АТФаз. При холестазе в печени обнаруживаются депозиты холестерина в виде везикул. Накапливающиеся ХолП обладают способностью к слипанию и слипанию и образуют везикулярные конгломераты, содержащие холестерин и фосфолипиды.

Некоторые гепатотоксические яды (цитохалазин В) могут лизировать соединение микрофиламентов с мембраной, другие – способны блокировать деполяризацию F-актина микрофиламентов и способствуют развитию холестаза. Проницаемость мембранных каналов повышается под действием эстрогенов, таурохолевой кислоты, производных фенотиазина, фаллоидина. При этом поступление в клетку холестерина и его эфиров увеличивается, а внутриклеточный транспорт не коррелирует с клиренсом желчи. Эстрогены, андрогены, производные фенотиазина ингибируют транспорт желчи из гепатоцитов, а снижение секреции желчи ведет к огра-

Таблица 2.1.

Патогенез холестатического синдрома при печеночной недостаточности

Проявления	Патогенез
<i>Желтуха</i>	Рост концентрации в крови связанного (вследствие цитолиза гепатоцитов и желчных капилляров) и свободного билирубина вследствие нарушения его захвата цитоплазматической мембраной гепатоцита
<i>Зуд</i>	Аккумуляция в крови желчных кислот
<i>Обильный рыхлый стул</i>	Снижение всасывания жиров из просвета кишечника вследствие низкого содержания желчных кислот в его просвете. Рост содержания жиров в кале как причина изменения консистенции и роста массы кала
<i>Белый или светлый стул</i> <i>Низкое содержание уробилиногена в моче</i>	Отсутствие или снижение содержания в кале желчных пигментов и уробилиногена в результате остановки или снижения объемной скорости продвижения желчи по желчевыводящим путям
<i>Экхимоз (частые подкожные кровоизлияния)</i>	Коагулопатия, обусловленная недостаточным синтезом прокоагулянтов проакцелерина, проконвертина и протромбина вследствие дисфункции гепатоцитов
<i>Ксантоматоз – кожные образования различной локализации, умеренно пигментированные (желтоватые), имеющие разную консистенцию (иногда рыхлые) и сходные с папилломами на толстой ножке.</i>	Рост концентрации холестерина в плазме крови после длительного холестаза

ничению поступления в клетку субстратов и ионов. Кроме того, производные фенотиазина и эстрогены угнетают ферментативную активность гепатоцитов.

Для холестаза характерны мозаичное расширение желчных капилляров, разрежение микроворсинок на мембранах, вплоть до полного их отсутствия, увеличение периканаликулярного пространства гепатоцитов.

Вследствие затруднения секреции и транспорта веществ в клетку в крови нарастает концентрация желчных кислот, желчных пигментов, липопротеидов (например, липопротеида X) и ферментов, которые у здоровых пациентов выводятся через желчный шунт. При этом изменения биохимических показателей крови являются не только следствием застоя, но и расстройства внутриклеточного транспорта, синтеза ферментов. Например, щелочную фосфатазу (ЩФ) называют маркером холестаза. Наибольшее увеличение этого фермента в крови происходит при обтурационной желтухе, особенно на почве новообразований. Нарушение секреции ЩФ в желчь приводит к увеличению содержания печеночной ЩФ в сыворотке крови за счет холестаза и увеличения синтеза энзима в желчных канальцах. Этим объясняется чувствительность фосфатного теста к закупорке желчных протоков. К ферментам – маркерам холестаза также относятся γ -глутаминтранспептидаза, 5-нуклеотидаза.

Увеличение концентрации билирубина и желчных кислот в крови – как следствие холемии – клинически проявляется желтухой и кожным зудом.

В плазме крови и печени содержится фермент лецитин-холестерин-ацилтрансфераза (ЛХАТ), который участвует в превращении свободного холестерина в его этерифицированную форму. Повышение содержания свободного холестерина в сыворотке крови при снижении в ней концентрации этерифицированного холестерина у больных с холестазом связано со снижением образования ЛХАТ печенью, что обусловлено появлением в сыворотке крови необычного липопротеина X низкой плотности.

В клинической практике о холестатическом синдроме чаще всего свидетельствуют желтуха и рост активности в плазме крови фермента щелочной фосфатазы, синтез которой в печени растет вследствие холестаза.

Маркеры холестаза: подъем в плазме крови уровня конъюгированного (прямого) билирубина, желчных кислот, холестерина, липопротеина X, повышение активности ЩФ, γ -глутамилтранспептидазы, лейцинамино-пептидазы, 5-нуклеотидазы. Определение в плазме липопротеина X является дифференциально диагностическим тестом. По биохимическим свойствам липопротеин X относится к группе патологических флотирующихся ЛПНП.

Печеночная гиперазотемия

Для печеночной недостаточности характерно усиление катаболизма белка в мышцах и использование в качестве энергетического субстрата аминокислот с разветвленной цепью. При этом чем интенсивнее использу-

ются эти аминокислоты в мышечной ткани, тем в больших количествах в кровь поступают ароматические и сульфатированные аминокислоты: развивается дизаминацидемия.

Для характеристики аминокислотного спектра крови и спинномозговой жидкости определяют аминокислотное соотношение:

$$\frac{\text{Вал} + \text{Лей} + \text{Изолей}}{\text{Фен} + \text{Тир}} = 3,0-3,5.$$

При печеночной недостаточности это соотношение снижается, при энцефалопатии оно меньше 1,0. Наиболее существенное значение в развитии печеночной энцефалопатии и комы имеет повышение концентрации ароматических (триптофан, фенилаланин, тирозин) и сульфатированных (метионин, цистеин) аминокислот, а также снижение уровня аминокислот с боковой цепью (валин, лейцин, изолейцин).

Ароматические аминокислоты в высоких концентрациях угнетают ферментативную систему, превращающую тирозин в ДОФА, который преобразовывается в норадреналин и дофамин. Поэтому активация альтернативных путей метаболизма ароматических аминокислот сопровождается образованием в нервной системе ложных нейротрансмиттеров.

Триптофан. Деградация триптофана в основном происходит в печени. При печеночной недостаточности гидроксилирование триптофана снижается, нарастает уровень триптофана крови, и он попадает в больших количествах в мозг. В результате расщепления триптофана в ткани мозга образуются аминные метаболиты – серотонин и триптамин, являющиеся в таких концентрациях более токсичными, чем сам триптофан. Серотонин накапливается в избыточном количестве в несвойственных ему областях мозга. В нейронах, где функционируют другие трансммиттеры, серотонин вытесняет естественные передатчики и выступает в роли ложного нейротрансмиттера. В определенной степени описанные процессы способствуют развитию энцефалопатии.

Продуктами внутрикишечного расщепления триптофана являются индол и скатол. При снижении антитоксической функции печени они попадают в больших количествах в головной мозг, где оказывают токсическое действие на клетки ЦНС.

Триптофан снижает токсический порог некоторых веществ, в первую очередь аммиака.

Метионин расщепляется в кишечнике до аммиака и меркаптанов (этантiol, метантиол). У здоровых людей в плазме крови преобладает этантиол (80-90%) над метантиолом (10-20%), содержание которого повышается при печеночной недостаточности. Меркаптаны подвергаются детоксикации в печени путем сульфатной конъюгации. Одним из продуктов конъюгации является диметилсульфид, который вместе с другими меркаптанами элиминируется легкими. Запах изо рта при

печеночной недостаточности обусловлен наличием этих веществ в выдыхаемом воздухе. Изменение соотношения тиоловых компонентов объясняет некоторые отличия запаха у разных больных и в разное время. В условиях гипераммониемии снижается активность сульфатной конъюгации.

Синэргический токсический эффект аммиака и меркаптанов у больных с нарушением функции печени и/или системным портальным шунтом может вызвать энцефалопатию и кому.

Аммиак – ключевое промежуточное вещество азотистого обмена, основным источником которого является пищевой белок. Освобождение аммиака в кишечнике происходит с участием бактериальных аммиакобразующих ферментов, главным образом уреазы, расщепляющей мочевины до аммиака. Он всасывается и по системе воротной вены попадает в печень. При прохождении крови через печень из нее извлекается 70-80% аммиака, подвергающегося детоксикации с образованием мочевины. При определении концентрации аммиака в крови обычно измеряют общее количество ионов аммония и аммиака (норма по Конвелю – 28,6-85,8 мкмоль/л; по Мюллеру-Байзенхирду – 49,7-78,3 мкмоль/л).

В небольших количествах аммиак образуется в процессе метаболизма в ткани мозга, почек, миокарда и др.

Основной путь утилизации аммиака в клетках различных органов – синтез глутамина (мозг, почки, печень, мышцы, сердце), аминирование α -кетоглутарата.

Гипераммониемия, не превышающая 25-50% по сравнению с верхней границей нормы, не приводит к развитию энцефалопатии, лишь при превышении концентрации в 1,5-2 раза наблюдается токсическое действие этого метаболита на ткань мозга.

Ткань головного мозга обладает высокой способностью образовывать глутамин, что является защитным механизмом, позволяющим избежать токсического действия значительных концентраций аммиака. При печеночной энцефалопатии содержание глутамина в спинномозговой жидкости и ткани мозга резко прогрессивно возрастает. Ткань мозга оказывается уже не в состоянии полноценно обезвреживать аммиак, и он проявляет свое токсическое действие непосредственно на клетки мозга.

Механизм токсического действия аммиака на клетки, в частности, головного мозга связан с нарушением энергетического обмена, так как в процессе детоксикации происходит интенсивное потребление α -кетоглутаровой кислоты и АТФ, т. е. имеет место уменьшение синтеза и увеличение потребления АТФ. Дефицит энергетических фосфатов, необходимых для реполяризации нейронов и других функций ЦНС, приводит к глубоким неврологическим и энцефалопатическим расстройствам.

Детоксикация значительных количеств аммиака сопровождается уменьшением уровня глутаминовой кислоты и α -кетоглутарата в тканях наряду с повышением

глутамин. Снижение содержания глутаминовой кислоты, являющейся нейротрансмиттером, и увеличение глутамин, проявляющего слабый эффект центрального депрессанта, имеет значение в развитии печеночной энцефалопатии.

Накопление аммиака, изменение соотношения глутаминовой кислоты, α -кетоглутарата, глутамин в ткани мозга, в частности, в клетках дыхательного центра, способствует его активации. Это имеет большое клиническое значение, поскольку у большинства больных с печеночной недостаточностью обычно возникает гипервентиляция и респираторный алкалоз. Достаточно часто имеется сочетание респираторного и метаболического алкалоза.

При нормальном pH существует равновесие между содержанием аммония (NH_3 , NH_4) в средах. Изменение pH, согласно «неионной диффузии аммиака», стимулирует его миграцию из среды с более высоким pH. Поэтому при алкалозе концентрация аммиака в клетках увеличивается, при ацидозе – снижается.

В печени происходит детоксикация жирных кислот с короткой цепью (ЖККЦ), образующихся в кишечнике под влиянием бактериальной флоры. Они имеют в своем составе 4-8 углеродных атомов (бутановая (C_4), валерьяновая (C_5), капроновая (C_6), каприловая (C_8). В норме их концентрация в крови составляет 8,7-3,9 мг%.

У пациентов с печеночной комой уровень этих кислот возрастает в 3-8 раз по сравнению с нормой в связи с нарушением захвата и эстерификации ЖККЦ гепатоцитами. При печеночной недостаточности, не сопровождающейся комой, в крови определяется лишь незначительное их повышение. Утяжеление процесса характеризуется не только увеличением содержания ЖККЦ, но также повышением уровня жирных кислот с длинной цепью. Для головного мозга наиболее токсичны бутановая и изовалериановая кислоты. ЖККЦ транспортируются альбумином. При хронической печеночной недостаточности в условиях гипоальбуминемии ЖККЦ накапливаются в ткани мозга и синапсах. При избыточном образовании ЖККЦ связывающие способности альбумина могут быть исчерпаны.

ЖККЦ ингибируют синтез мочевины и активность глутаминовой дегидрогеназы (два основных пути утилизации аммиака), нарастает гипераммониемия. Они обладают способностью потенцировать токсическое действие аммиака, и их синергический эффект оказывается значительно выше.

ЖККЦ оказывают прямое воздействие на нейронные и синаптические мембраны, блокируя транспорт ионов на мембране нейрона и, соответственно, проведение импульса.

При острой печеночной недостаточности, несмотря на обширный некроз гепатоцитов, уровень альбумина, холестерина, холинэстеразы и других веществ с большим периодом полураспада в плазме крови некоторое время существенно не меняется.

Маркеры печеночной гиперазотемии: повышение сывороточного аммиака, общего амминного азота, ароматических аминокислот (фенилаланина, тирозина, триптофана), фенолов, индикана, но снижение концентрации мочевины.

Патогенез гепатоцеребрального синдрома (печеночной энцефалопатии). Поражения головного мозга при печеночной недостаточности связывают главным образом с накоплением в крови различных церебротоксических веществ. Для экзогенной печеночной недостаточности характерно нарастание уровня аммиака, для эндогенной – других промежуточных продуктов обмена веществ: ароматических и серосодержащих аминокислот, пировиноградной, молочной, кетоглутаровой и лимонной кислот, ацетона и 2,3-бутиленгликоля, низкомолекулярных жирных кислот. Наиболее выяснено токсическое действие на мозг аммиака: он нарушает метаболические процессы в нервной ткани, приводя к истощению энергетических ресурсов, расходуемых на его обезвреживание. Нарушение процессов биологического окисления в ткани головного мозга ведет к снижению электрической активности нейронов и развитию психомоторных нарушений с изменениями ЭЭГ.

Для печеночной энцефалопатии (ПЭ) характерны нарушения сознания, изменение личности, расстройство интеллекта и речи. В тяжелых случаях наступает кома и смерть больного. ПЭ представляет собой комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений, возникающих как следствие острой или хронической печеночной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови.

Эндогенные нейротоксины и аминокислотный дисбаланс, возникающие в результате недостаточности клеток печени и/или портосистемного шунтирования крови, приводят к отеку и функциональным нарушениям астроглии. Вследствие этого изменяется проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), активность ионных каналов, нарушаются нейротрансмиссия и обеспечение нейронов макроэргическими соединениями. Эти изменения лежат в основе патогенеза ПЭ.

Среди эндогенных нейротоксинов ведущее место отводится аммиаку. В норме в организме постоянно поддерживается равновесие между его образованием и обезвреживанием. Важнейшими органами, где образуется аммиак, являются: толстая кишка – в результате гидролиза белка и мочевины кишечной микрофлорой; скелетная мускулатура – пропорционально физической нагрузке; почки – продукция аммиака существенно повышается при гиперкалиемии; тонкая кишка – при распаде глутамин.

Обезвреживание аммиака осуществляется посредством двух основных механизмов: синтеза мочевины в печени и образования глутамин. Связывание аммиака с образованием мочевины происходит в орнитинном цикле преимущественно в перипортальных гепатоцитах, при этом функционирование цикла поддер-

живается высокой активностью глутаминазы и постоянным притоком аммиака по воротной вене.

Синтез глутамина не является специфичным для печени; глутаминсинтетаза содержится также в мышцах и астроцитах головного мозга. В печени глутамин синтезируется небольшой популяцией перивенозных гепатоцитов, причем реакция может протекать при невысокой концентрации аммиака.

Гипераммониемия при болезнях печени связана со снижением синтеза в ней мочевины и глутамина, а также с портосистемным шунтированием крови. Аммиак в неионизированной форме (1-3% от общего количества аммиака крови) легко проникает через ГЭБ, стимулируя транспорт ароматических аминокислот в головной мозг, вследствие чего усиливается синтез ложных нейротрансмиттеров и серотонина.

Помимо аммиака, к нейротоксинам, участвующим в патогенезе ПЭ, относятся меркаптаны, коротко- и среднецепочечные жирные кислоты, фенолы, образующиеся из соответствующих субстратов под воздействием кишечных бактерий. Механизмы их действия сходны и связываются с торможением нейрональной Na^+/K^+ -АТФазы и увеличением транспорта ароматических аминокислот в головной мозг. Коротко- и среднецепочечные жирные кислоты, кроме того, тормозят синтез мочевины в печени, чем способствуют гипераммониемии.

Аминокислотный дисбаланс при хронических болезнях печени, особенно при развитии портокавальных анастомозов, характеризуется повышением концентрации ароматических аминокислот (фенилаланина, тирозина, триптофана) и снижением уровня аминокислот с разветвленной боковой цепью (валина, лейцина, изолейцина). Так как все эти аминокислоты конкурируют между собой за одни и те же транспортные системы, обладающие большим сродством к ароматическим аминокислотам, высокая концентрация последних в крови ведет к их избыточному поступлению в головной мозг. Транспорту ароматических аминокислот через ГЭБ способствует повышенная концентрация неионизированного аммиака. Фенилаланин в высокой концентрации тормозит тирозин-3-монооксигеназу – фермент, необходимый для синтеза дофамина. Это приводит к образованию так называемых ложных нейротрансмиттеров, таких как β -фенилэтаноламин и октопамин, структурно подобных, но существенно менее активных веществ, чем норадреналин и дофамин, что закономерно нарушает синаптическую передачу.

Наконец, имеются указания на роль в патогенезе ПЭ тормозного нейротрансмиттера γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) кишечного происхождения, избыточное поступление которой в головной мозг в условиях отека астроглии также приводит к усилению нервно-психических нарушений, характерных для ПЭ.

Важно отметить, что четкая связь между концентрациями каждого из перечисленных метаболитов, уча-

ствующих в патогенезе ПЭ, и степенью тяжести энцефалопатии не установлена. Таким образом, *ПЭ представляется как результат комплексного воздействия и взаимного усиления нескольких факторов*: эндогенных нейротоксинов, среди которых ведущее значение имеет аммиак, аминокислотного дисбаланса и изменения функциональной активности нейротрансмиттеров и их рецепторов.

Изменения ткани головного мозга при печеночной недостаточности имеют сложные механизмы. Общую картину расценивают как острый серозный менингоэнцефалит, для которого характерны тяжелые острые циркуляторные расстройства, поражение сосудов мягких мозговых оболочек и головного мозга, значительное венозное застойное полнокровие с множественными тромбозами мелких сосудов и кровоизлияниями в ткань мозга и субарахноидальное пространство. Как правило, поражается кора большого мозга, полосатое тело, таламус, скорлупа. Значительным изменениям подвергается нейроглия. При длительном течении отмечается атрофия коры головного мозга с умеренной гидроцефалией, очаговые циркуляторные расстройства с периваскулярным отеком и очагами разрежения в головном мозге, микрокровоизлияния в ткань мозга.

Нарушение сознания является одним из основных симптомов гепатогенной энцефалопатии. В начальных стадиях оно может проявляться заторможенностью, растерянностью, затем приступами аментивно-делириозного состояния с психомоторным возбуждением, бредом, галлюцинациями, последующей ретро- и антеградной амнезией, выходом из приступа или переходом в сопорозное состояние и кому. Эмоционально-волевые нарушения складываются из эйфории, расторможенности, приступов депрессии. Крайним выражением эмоциональных и мотивационных нарушений могут быть расстройства речи.

При гепатогенной энцефалопатии редко встречаются классические формы афазии, аграфии, алексии, апраксии. Невозможность выполнения тех или иных функций (письма, чтения, движения) связана в первую очередь с пространственной агнозией, неустойчивостью ориентировки в окружающем месте, времени. Интеллектуальные нарушения нарастают по мере прогрессирования гепатогенной энцефалопатии и могут привести к слабоумию. Значительное место в расстройстве интеллектуальных функций занимают нарушения памяти – от легких до типичного корсаковского синдрома.

Экстрапирамидные нарушения характеризуются дрожанием типа «взмаха крыльев», паркинсонизмом, реже хореоатетозом. Для конечных стадий энцефалопатии характерны миоклонии различной выраженности – от миоклонических подергиваний до так называемых миоклонических бурь. Экстрапирамидным нарушениям часто сопутствуют мозжечковые, выражающиеся в шаткости походки, треморе. Пирамидные рас-

стройства в преобладающем большинстве случаев не носят характера грубых параличей и парезов, характеризуются оживлением и асимметрией глубоких рефлексов, появлением патологических рефлексов стоп. Поражения черепных нервов характеризуются в основном недостаточностью центрального типа VII и XII черепных нервов, реже псевдобульбарным синдромом. Эпилептиформный синдром проявляется общесудорожными и джексоновскими припадками. Головная боль, часто сочетающаяся с менингеальными симптомами, рвотой, отмечается у большинства больных.

Последовательность появления, варианты сочетаний указанных симптомов и синдромов могут быть различными. По скорости развития, течению и их выраженности выделяют острую, подострую, хроническую и латентную энцефалопатию. Хронические варианты с длительностью течения до нескольких лет чаще связаны с операцией декомпрессии по поводу портальной гипертензии – наложением портокавального анастомоза.

Появление гепатогенных миелопатий связано с застоем в венозной системе спинного мозга вследствие портальной гипертензии. Они характеризуются постепенным развитием нижних спастических парезов. Полиневропатический синдром при заболеваниях печени чаще носит сенсорно-алгический характер, хотя описаны и двигательные нарушения. К причинам появления полиневропатии относят алкогольную интоксикацию, дефицит витаминов группы В. Неврозоподобные нарушения при заболеваниях печени наиболее часто представлены неврастеническим синдромом.

Основным критерием оценки тяжести печеночной недостаточности является выраженность нервно-психических расстройств, определяющих деление печеночной недостаточности на три стадии.

Для *I стадии* (стадия эмоционально-психических расстройств) характерна эмоциональная неустойчивость: быстрая смена настроения, депрессия или эйфория, бессонница по ночам, сонливость днем, иногда сильная головная боль, головокружение, ослабление памяти. На ЭЭГ – неравномерность альфа-ритма по частоте, негрубые, но устойчивые тета- и дельта-волны.

II стадия (стадия неврологических расстройств и нарушения сознания) характеризуется углублением нервно-психических нарушений вплоть до развития гепатаргии. Отмечаются резкое возбуждение, делириозный синдром, нередко сменяющийся заторможенностью и загруженностью, выраженный «хлопающий» тремор рук, губ, век, атаксия, дизартрия, блуждающий взгляд, гиперрефлексия. Часто наблюдаются непроизвольные дефекация и мочеиспускание. На ЭЭГ определяется замедление альфа-ритма по частоте, брадидизритмия; при ухудшении состояния доминируют гиперсинхронные тета-волны или синхронные дельта-волны.

При нарастании печеночной недостаточности церебротоксическое состояние осложняется гипогликемией и метаболическим ацидозом. Компенсаторно развива-

ющаяся гипервентиляция приводит вследствие гипокапнии к снижению мозгового кровотока и потребления мозгом кислорода, нарушая его энергетический обмен и вызывая отек. Этому способствуют задержка натрия (вследствие вторичного гиперальдостеронизма) и уменьшение калия.

III стадия (гепатаргия). Для нее характерны спутанное сознание, ступор, на ЭЭГ исчезают альфа- и бета-волны, преобладают гиперсинхронные дельта-волны или нерегулярные медленные волны.

Острая печеночная недостаточность характеризуется острым или постепенным началом и длится от нескольких дней до нескольких недель; патологический процесс может ограничиться I или II стадией развития печеночной недостаточности с последующим выздоровлением, однако чаще процесс прогрессирует и нередко заканчивается летально. Возможен переход острой печеночной недостаточности в хроническую. Наблюдается также молниеносное течение печеночной недостаточности, при котором летальный исход наступает в течение нескольких часов.

Хроническая печеночная недостаточность характеризуется периодически развивающимися эпизодами прекомы. Преходящие нервно-психические нарушения, проявляющиеся деменцией, дизартрией, появлением гримас, атаксии, тремора, легких пирамидных знаков, диффузными изменениями ЭЭГ, могут наблюдаться на протяжении нескольких месяцев. Возможно латентное течение хронической печеночной недостаточности. Исход, как правило, неблагоприятный.

Недостаточность депурационной функции печени

Изменение конечных этапов катаболизма белков приводит к нарушению детоксицирующей функции печени. Повреждение клеток периферических зон долек печени и ферментных систем этих зон (глюкозо-6-фосфатазы, гексокиназы и др.) сопровождается нарушением глюконеогенеза, а повреждение клеток центральных зон долек печени – нарушением гликолиза. Повреждение незернистой эндоплазматической сети ведет к нарушению синтеза и катаболизма холестерина и синтеза желчных кислот. Нарушение синтеза желчных кислот является причиной расстройства желчеобразующей и желчевыделительной функций печени, зависящих в значительной мере и от состояния пигментного, липидного, белкового и минерального обмена, а также клиренсной функции печени. Кроме того, при повреждении незернистой эндоплазматической сети нарушаются углеводный обмен, большинство реакций детоксикации, процессы конъюгации и экскреции билирубина; последние зависят также от деятельности комплекса Гольджи. При повреждении лизосом нарушаются процессы гидролиза. Повреждение тех или иных структур гепатоцита сопровождается изменениями активности соответствующих ферментов в сыворотке

крови, что позволяет судить об особенностях и глубине поражения печени. Нарушение многообразных реакций детоксикации, протекающих в органеллах гепатоцитов, – окисления, метилирования, восстановления, ацетилирования, гидролиза, конъюгации (сульфатирование и глюкуронизация) – приводит к накоплению в организме многочисленных необезвреженных токсических веществ. Снижается депурационная функция печени, осуществляемая путем избирательного поглощения веществ из крови и их выделения из организма с желчью без химических превращений, либо путем активного фагоцитоза звездчатыми ретикулоэндотелиоцитами (клетками Купфера).

Патогенез гепаторенального синдрома. Развитие почечной недостаточности у больных с большой печеночной недостаточностью связано с гормональными сдвигами. Нарушение процессов разрушения альдостерона в печени приводит к избытку его в крови, что смещает кровоток в почках в юкстамедуллярную зону. Развивающаяся ишемия коркового слоя приводит к почечной недостаточности. Клинически гепаторенальный синдром проявляется, прежде всего, олигоурией. У таких больных отмечается повышение в крови уровня креатинина и мочевины.

Недостаточность биосинтетической функции печени

Снижение белково-синтетической функции гепатоцитов обусловлено угнетением каталитической активности мембраносвязанных ферментов и ферментативной активности субклеточных структур. Нарушается контакт рибосом с эндоплазматическим ретикулом вследствие редукции мембран и уменьшения их белкового компонента.

Снижение белково-синтетической функции печени проявляется *гипоальбуминемией*, *диспротеинемией* (изменения α - и β -глобулинов) и *уменьшением уровня прокоагулянтов*, прежде всего протромбинового комплекса.

Альбумин – основной белок плазмы, синтезируемый только в печени, в норме на его долю приходится 60% общего белка плазмы крови; период полураспада колеблется в пределах 7-26 дней, и поэтому при острой печеночной недостаточности его уровень в плазме в первые 7-14 дней существенно не меняется. Альбумин выполняет в организме транспортную и антиоксидантную (связывание метаболитов и ксенобиотиков) функцию.

При хронической печеночной недостаточности наблюдается выраженная *гипоальбуминемия*. Пропорционально снижению уровня альбумина уменьшается онкотическое давление плазмы и, соответственно, объем циркулирующей крови. Гипоонкия проявляется асцитом, периферическими отеками, гипотонией. Токсичность эндо- и экзотоксинов при гипоальбуминемии проявляется даже при их минимальной концентрации в плазме.

Патогенез геморрагического синдрома. Три основных фактора лежат в основе патогенеза геморрагического синдрома при печеночной недостаточности:

- снижение синтеза VII, II, IX, X, I, V, XII факторов свертывания крови;
- коагулопатия потребления вследствие диссеминированного внутрисосудистого свертывания;
- уменьшение количества тромбоцитов вследствие гиперспленизма, а также ДВС-синдрома.

Проявления геморрагий на коже – от петехий до обширных экхимозов. Возникают различные кровотечения – носовые, желудочные, кишечные, маточные.

Нарушения липидного обмена. В гепатоцитах синтез фосфолипидов угнетается, накапливаются нейтральные липиды (в норме их содержание не превышает 5% массы печени) и развивается жировая дистрофия печени, при которой содержание триглицеридов может достигать 80% массы печени.

Причины накопления триглицеридов:

- нарушение белково-синтетической функции гепатоцитов;
- угнетение формирования липопротеидных комплексов, поступающих в кровь;
- повреждение систем биологического окисления и связанное с этим снижение катаболизма липидов в гепатоцитах.

В гепатоцитах ингибируется процесс эстерификации холестерина и синтез холестерина, поэтому накапливается уксусная кислота, являющаяся субстратом для его образования. В большом количестве уксусная кислота проявляет цитотоксическое действие. Холестерин необходим для синтеза липидных структур мембран, желчных кислот. Роль желчных кислот в обмене холестерина значительна, поэтому различные нарушения метаболизма желчных кислот сопровождаются серьезными нарушениями обмена холестерина.

В крови при печеночной недостаточности содержание эфиров холестерина снижено, а уровень свободного холестерина повышен.

Нарушения углеводного обмена при патологии печени проявляются гипогликемией натощак вследствие истощения депо гликогена в печени, нарушением липидного обмена, снижением способности организма поддерживать нормальный уровень глюкозы крови. Снижение содержания гликогена в гепатоцитах происходит в результате дисбаланса ферментативных систем: активации гликогенфосфорилазной системы и угнетения гликогенсинтетазы. Наиболее выраженное снижение уровня глюкозы определяется у больных с циррозом и синдромом Рея. Для печеночной недостаточности характерно также нарушение процессов окисления глюкозы, глюконеогенеза, превращения галактозы и фруктозы в глюкозу.

Изменение межклеточного обмена при печеночно-клеточной недостаточности проявляется повышением уровня пировиноградной кислоты в сыворотке крови в 1,5-3 раза (норма 34,1-102,2 мкмоль/л). Это связано со снижением окисления ее в цикле трикарбоновых кислот и дефицитом кофермента А. Окисление пиро-

Одно из ранних проявлений ПГ – расширение вен брюшной стенки в боковых отделах живота, а в последующем и в области пупка («головы медузы»). Стадия начальной декомпенсации сопровождается умеренным

варикозным расширением вен нижней трети пищевода. Стадия декомпенсированной, осложненной ПГ характеризуется резко выраженным варикозным расширением нижних вен пищевода, свода и кардиального отдела желудка, геморроидальных вен с возможными пищеводно-желудочными и ректальными (редко) кровотечениями, развитием спленомегалии, асцита, портокавальной энцефалопатии.

Гепатолиенальный синдром – сочетанное увеличение печени и селезенки, обусловленное единством макрофагальной системы этих органов, тесной связью их органного кровообращения с системой воротной вены, общностью иннервации и лимфооттока. Морфологические изменения характеризуются гиперплазией ретикуло-гистиоцитарной ткани печени селезенки, реакций соединительной ткани, дистрофическими изменениями гепатоцитов.

Проявления. Отмечается одновременное увеличение печени и селезенки, при значительной давности процесса – уплотнение их. Могут наблюдаться гиперглобулинемия, повышение СОЭ, изменение белково-осадочных проб. Гематологической особенностью гепатолиенального синдрома являются симптомы гиперспленизма – анемия, лейкопения и тромбоцитопения – вследствие повышенного гемолиза, а также торможения гемопоэза в костном мозге в связи с увеличением продукции ингибиторов эритропоэтина, лейкопоэтина, тромбоцитопоэтина. Асцит – скопление жидкости в брюшной полости – чаще всего является осложнением цирроза печени с портальной гипертензией. В патогенезе образования асцитической жидкости ведущая роль принадлежит следующим механизмам.

1. Повышенное гидростатическое давление в капиллярах портальной системы – вследствие гипертензии в воротной вене – приводит к образованию трансудата в брюшной полости, так как:
 - увеличивается трансудация фильтрата, богатого альбумином, через стенки синусоидов;
 - возрастает лимфообразование, но снижается лимфотток;
 - вследствие динамической недостаточности лимфообращения жидкость с поверхности печени пропотевает в брюшную полость.
2. Нарушение биосинтеза альбуминов в гепатоцитах обуславливает
 - гипальбуминемию, а соответственно и гипоонкию плазмы. Это способствует:
 - повышенной трансудации жидкости в ткани;
 - снижению резорбции воды из тканей.
3. Вторичный гиперальдостеронизм вследствие
 - повышенной продукции альдостерона надпочечниками в ответ на гиповолемию как результат плазмопотери (на образование асцитической жидкости);
 - стимуляции РААС как реакции на ишемию клубочков нефрона;

– сниженной инактивации альдостерона и АДГ в гепатоцитах.

Это способствует увеличению реабсорбции натрия и воды в проксимальных канальцах нефрона, а соответственно и увеличению ОЦК за счет ОЦП.

Гепатозы

Это дистрофические изменения паренхимы печени без выраженной мезенхимально-клеточной реакции. Различают острые и хронические гепатозы.

Гепатоз острый (токсическая дистрофия печени, острая желтая атрофия печени).

Этиология и патогенез. Острый гепатоз развивается при токсических поражениях печени – тяжелых отравлениях фосфором, мышьяком, большими дозами алкоголя, некоторых лекарств (тетрациклины, экстракт папоротника и др.), несъедобными грибами – сморчками, бледной поганкой и др. Иногда острой дистрофией печени осложняются вирусный гепатит и сепсис.

Острый жировой гепатоз развивается бурно, проявляется диспептическими расстройствами, признаками общей интоксикации, желтухой. Печень вначале несколько увеличена, мягка, в дальнейшем – не пальпируется, ее перкуторные размеры уменьшены. В крови значительное повышение содержания аминотрансфераз, особенно АлАТ, фруктозо-1-фосфатацальдозы, урокиназы. В тяжелых случаях имеет место гипокалиемия, может повышаться СОЭ. Изменения других печеночных проб не закономерны. В биоптатах печени обнаруживают жировую дистрофию гепатоцитов вплоть до некроза.

В отличие от вирусного гепатита при гепатозах нет характерного продромального периода. Следует учитывать также данные анамнеза (систематическое злоупотребление алкоголем, прием гепатотоксических препаратов, употребление в пищу не известных больному грибов и т. д.), эпидемиологические данные. При острых гепатозах обычно селезенка не изменяет свои размеры, при острых гепатитах – увеличивается.

Острый жировой гепатоз может сопровождаться тяжелой печеночной недостаточностью и привести к гибели больного от печеночной комы, вторичных геморрагических явлений. В более легких случаях морфология и функция печени могут восстановиться или же заболевание переходит в хроническую форму.

Гепатоз хронический жировой (жировая дистрофия, жировая инфильтрация, стеатоз печени) характеризуется жировой (иногда с элементами белковой) дистрофией гепатоцитов и хроническим течением.

Этиология, патогенез: чаще всего – алкоголизм, реже – эндогенный (при тяжелых панкреатитах, энтеритах) дефицит белка и витаминов, хронические интоксикации четыреххлористым углеродом, фосфорорганическими соединениями, другими токсическими веществами, обладающими гепатотропным действием, бак-

териальными токсинами, различные нарушения обмена в организме (гиповитаминозы, общее ожирение, сахарный диабет, тиреотоксикоз и др.). Патогенез поражения печени в этих случаях в основном сводится к нарушению метаболизма липидов в гепатоцитах и образования липопропротеидов. В прогрессировании дистрофических и некробиотических изменений имеют значение не только непосредственное действие повреждающего фактора на печеночную клетку, но и токсико-аллергические процессы.

Возможна малосимптомная форма, при которой клиника маскируется проявлениями основного заболевания (тиреотоксикоз, сахарный диабет и др.), токсического поражения других органов или сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта. В других случаях наблюдаются выраженные диспепсические явления, общая слабость, тупая боль в правом подреберье; иногда – легкая желтуха. Печень умеренно увеличена, с гладкой поверхностью, болезненная при пальпации. Спленомегалия не характерна. Содержание аминотрансфераз в сыворотке крови умеренно или незначительно повышено, нередко также повышено содержание холестерина, бета-липопротеидов. Характерны результаты бромсульфалеиновой и вофавердиновой проб: задержка выделения печенью этих препаратов наблюдается в большинстве случаев. Другие лабораторные тесты малохарактерны. Решающее значение в диагностике имеют данные пункционной биопсии печени (жировая дистрофия гепатоцитов).

Течение относительно благоприятное: во многих случаях, особенно при исключении действия повреждающего агента и своевременном лечении, возможно выздоровление. Однако гепатоз в отдельных случаях может трансформироваться в хронический гепатит и цирроз.

Гепатоз холестатический характеризуется холестазом и накоплением желчного пигмента в гепатоцитах, дистрофическими изменениями в них (преимущественно белковой дистрофией).

Этиология: токсическое и токсико-аллергическое воздействие некоторых веществ, например медикаментов (аминазин, аналоги тестостерона, гестагены, некоторые антибиотики и др.).

Патогенез: нарушение обмена в гепатоцитах, преимущественно холестерина и желчных кислот, нарушение желчеобразования и оттока желчи по внутридольковым желчным канальцам.

Желтуха, кожный зуд, обесцвечивание кала, темный цвет мочи, нередко имеет место лихорадка. Печень обычно увеличена. Лабораторные исследования выявляют гипербилирубинемия, повышенную активность щелочной фосфатазы и лейцинаминопептидазы в сыворотке крови, гиперхолестеринемия, нередко – увеличение СОЭ. Испражнения в большей или меньшей степени обесцвечены за счет уменьшенного содержания в них стеркобилина.

Диагностическое значение имеют данные пункционной биопсии: при холестатическом гепатозе желчный пигмент накапливается в гепатоцитах, ретикулоэндотелиоцитах и во внутридольковых желчных канальцах, определяются дистрофические изменения гепатоцитов (преимущественно белковая дистрофия), в запущенных случаях – явления холангита.

Заболевание может быть острым или иметь затяжное хроническое течение. Хронический холестатический гепатоз сравнительно быстро трансформируется в гепатит вследствие возникающей реакции ретикулогистиоцитарной стромы печени и вторичного холангита.

Хронические гепатиты

Это длительное воспалительное поражение печени, которое может переходить в более тяжелое заболевание – цирроз, оставаться без изменений или регрессировать под влиянием лечения или спонтанно. Основными критериями для причисления заболевания к хроническому гепатиту является сохранение диффузного воспаления печени более 6 месяцев.

В 1994 году на X конгрессе гастроэнтерологов, проходившем в Лос-Анджелесе, была принята новая классификация хронических заболеваний печени. В ее основу положено четыре основных критерия оценки заболевания: этиология, патогенез, степень активности и стадия заболевания.

По этиологическому и патогенетическому критерию выделяют:

- хронические вирусные гепатиты;
- хронический гепатит В;
- хронический гепатит D;
- хронический гепатит С;
- хронический гепатит неустановленной вирусной этиологии;
- аутоиммунный гепатит 1, 2 и 3 типа;
- первичный билиарный цирроз;
- первичный склерозирующий холангит;
- хронический лекарственный гепатит;
- хронический криптогенный гепатит (т. е. хроническое заболевание печени с характерными для хронического гепатита морфологическими изменениями при исключении вирусной, аутоиммунной и лекарственной этиологии).

В данную классификацию не были включены такие хронические заболевания как алкогольный хронический гепатит, наследственный гепатит (недостаточность альфа-антитрипсина печени, болезнь Вильсона-Коновалова), смешанные гепатиты.

У больных хроническими гепатитами изменены реакции клеточного иммунитета – уменьшено общее количество Т-лимфоцитов в основном за счет снижения Т-супрессоров. Нарушены также процессы антителообразования – повышается в той или иной степени (в зависимости от формы заболевания) содержание различных классов иммуноглобулинов. Повышается содержа-

ние ЦИК, играющих существенную роль в патогенезе гепатитов. Развивается первичная аутоиммунная реакция, когда размножаются клоны аутореактивных лимфоцитов и появляются аутоантитела к тканям печени, не подвергавшимся действию внешних этиологических факторов. Возможна также вторичная аутоиммунная реакция – на образование аутоантигенов вследствие изменения антигенности собственных тканей под влиянием внешних воздействий.

Гипотеза об активации соединительной ткани как одной из причин хронического течения воспалительного процесса в печени основана на том, что нарушается взаимодействие между мезенхимальными и эпителиальными структурами печени. По мере гибели гепатоцитов активируются элементы соединительной ткани. Как нередко бывает, у больных с конкретными нозологическими формами гепатита преобладающим может стать один из факторов патогенеза.

Степень активности хронического гепатита. Понятие «степени активности процесса» включает комплекс клинических данных (желтуха, субфебрилитет и др.), уровень активности сывороточных трансаминаз и выраженность воспалительного процесса в печени, которая, прежде всего, устанавливается по результатам морфологического исследования биоптата печени. Степень активности процесса может быть ассоциирована с понятием тяжести процесса.

Стадия хронического гепатита отражает временное течение процесса и характеризуется степенью фиброза печени. При этом выделяют портальный, перипортальный (формирование порто-центральных и порто-портальных септ) и перигепатоклеточный фиброз. Заключительный этап развития фиброза – цирроз печени. Для количественной оценки степени выраженности фиброза также разработаны балльные системы учета.

В процессе заболевания периоды ремиссий чередуются с периодами обострения, что определяет многообразие клинических проявлений. Так, если в период ремиссии у больных с хроническим гепатитом малой активности клиническое состояние обычно удовлетворительное, то в периоды обострения (рецидивов) у них регистрируется слабость, боли в области печени, диспептические расстройства, боли в суставах, зуд кожи. При хроническом гепатите с высокой активностью клинические проявления заболевания как в периоды ремиссий, так и рецидивов более выражены. Активно протекающий процесс может привести к полной потере трудоспособности. Заболевание протекает с выраженной желтухой, лихорадкой, появлением печеночных знаков – «сосудистых звездочек», пальмарной эритемы.

Исходами хронических гепатитов могут быть – выздоровление, в частности – спонтанное, длительная ремиссия, цирроз печени и развитие первичного рака печени.

Цирроз печени

Цирроз печени – хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся нарастающей печеночной недостаточностью в связи с рубцовым сморщиванием и структурной перестройкой печени. Поражаются паренхима и строма органа, сопровождаясь дистрофией и узловой регенерацией печеночной ткани, развитием соединительной ткани, диффузной перестройкой дольчатой структуры и сосудистой системы печени, гиперплазией ретикулоэндотелиальных элементов печени и селезенки, а также нарушениями кровотока по внутрипеченочным портальным трактам, желчевыделению, желчеоттоку, функциональными расстройствами печени и признаками гиперспленизма.

По сути дела при циррозе печени наблюдается единство одновременно протекающих трех процессов. Это:

- некроз гепатоцитов;
- регенерация печеночной ткани с образованием псевдодолек, т.е. извращенный процесс регенерации, который не приводит к восстановлению нормальной морфологической структуры органа;
- массивное разрастание соединительной ткани.

Наряду с этим сохраняется активный воспалительный процесс, морфологическим выражением которого является инфильтрация портальных трактов и долек лимфоцитами, плазматическими клетками.

Этиология. Современная классификация включает два главных раздела – морфологию и этиологию циррозов печени. Морфологическим признаком заболевания служит наличие регенераторных паренхимом- и соединительнотканых септ, соединяющих нормальные поля и центральные отделы долек печени. В зависимости от величины регенераторных узлов паренхимы выделяют морфологические варианты:

- микронодулярный (мелкоузелковый, не более 1 см в диаметре);
- макронодулярный (крупноузелковый, до 5 и более см в диаметре);
- смешанный.

При всех видах заболевания регистрируется дистрофия и некроз гепатоцитов, их регенерация, пролиферация желчных протоков, мезенхимально-клеточная инфильтрация соединительной ткани, активация звездчатых эндотелиоцитов, коллапс и гиперплазия соединительной ткани.

Этиологические факторы:

- вирусные гепатиты;
- аутоиммунный гепатит;
- холестаз;
- воздействие алкоголя;
- нарушения метаболизма (болезнь Вильсона-Коновалова, гемохроматоз, недостаточность α_1 -антитрипсина);
- хроническая недостаточность кровообращения;

- токсины и лекарственные средства;
- паразитарные инвазии.

Выделяют первичные циррозы печени, а также циррозы, при которых поражение печени является лишь одним из многих проявлений в общей клинической картине болезни: при туберкулезе, бруцеллезе, сифилисе, эндокринно-обменных заболеваниях, некоторых интоксикациях, коллагенозах.

Патогенез. Непосредственное поражение печеночной ткани инфекционным или токсическим фактором при длительном воздействии иммунологических нарушений проявляется в приобретении белками печени антигенных свойств и выработке к ним антител.

В основе первичного (холангиолитического) билиарного цирроза лежит длительный внутрипеченочный холестаз. При вторичном билиарном циррозе печени нарушен отток желчи по внепеченочным желчным протокам, усилена выработка антител к белкам эпителиальных клеток желчных канальцев.

При всех видах цирроза развивается дистрофия и некробиоз гепатоцитов, наблюдается выраженная мезенхимальная реакция, разрастание соединительной ткани, вследствие чего нарушаются дольчатая структура печени, внутрипеченочный кровоток, лимфоток и отток желчи.

Нарушение внутрипеченочного кровотока вызывает гипоксию и усиливает дистрофические изменения в паренхиме печени. Характерна также узловатая регенерация гепатоцитов.

По происхождению выделяют циррозы:

- постнекротические;
- портальные;
- билиарные (первичные и вторичные);
- смешанные;
- по активности процесса – активные, прогрессирующие и неактивные.

Данные лабораторных методов зависят от степени активности патологического процесса в печени и нарушений функций гепатоцитов. При активном циррозе печени выражены, прежде всего, цитолитический синдром (увеличена в 2-5 раз активность АСТ и АЛТ) и синдром мезенхимально-воспалительный или иммунного воспаления – увеличивается содержание гамма-глобулинов, ЦИК, иммуноглобулинов классов G и M, возрастают показатели тимоловой и сулемовой проб.

По степени функциональных нарушений выделяют компенсированный, субкомпенсированный и декомпенсированный циррозы печени. Основной ориентир – функциональные печеночные тесты. Если все они находятся в пределах нормальных величин, диагностируют компенсированный цирроз. При измененных 1-2 функциональных тестах констатируется субкомпенсация. При измененных всех показателях функционального состояния печени цирроз считается декомпенсированным.

В течении цирроза печени выделяют следующие стадии – начальную, развернутую и терминальную. Наиболее трудно диагностируется начальная стадия. Переход активного гепатита в цирроз можно выявить лишь морфологически при исследовании биоптатов печени.

Развернутая стадия включает в себя порой все синдромы поражения печени – болевой, астеновегетативный, диспептический, желтухи, геморрагический, гепатолиенальный и, самое важное, – портальной гипертензии.

В терминальной стадии цирроза симптомы особенно ярко выражены. Особенно упорны геморрагический и отечно-асцитический синдромы, развивается большая печеночно-клеточная недостаточность с явлениями энцефалопатии.

Частично или полностью нарушены функциональные печеночные тесты. Ранее всех нарушается бромсульфалеиновый тест – задержка красителя превышает 5-10% и снижается содержание альбуминов (менее 50%). В развернутой и терминальной стадиях функциональные нарушения более выражены – снижается уровень протромбина, холестерина, становится патологическим тест с галактозой, практически постоянно отмечается гипербилирубинемия, в моче выявляются уробилин и желчные пигменты. Значительно реже встречается синдром холестаза.

Для установления этиологии цирроза обязательно проведение серологических исследований с целью обнаружения маркеров вирусных поражений. Чаще всего выявляются маркеры интегративной фазы жизнедеятельности вирусов В и С: HBsAg, HBcAb и HBeAb, а также HCVAb – антитела к вирусу гепатита С. Маркеры репликативной фазы встречаются значительно реже. У больных с тяжелым течением нередко обнаруживается маркер вируса гепатита D – HDVAb – антитела к вирусу гепатита D.

Признаками цирроза считаются при проведении УЗИ расширение диаметра воротной и селезеночной вен вследствие портальной гипертензии, при сцинтиграфии – накопление изотопа в селезенке за счет сочетанного поражения макрофагальной системы печени и селезенки. Таким образом, начальные стадии цирроза печени с помощью указанных методов не выявляются.

Решающими методами исследования должны считаться биопсия печени и лапароскопия с прицельной биопсией. Биопсия особенно показана в начальной стадии цирроза, когда она помогает его дифференциации с активным гепатитом. В развернутой стадии показаний для проведения биопсии уже меньше, в терминальной она противопоказана. Лапароскопия проводится в основном для дифференциального диагноза цирроза и цирроза-рака.

Часто выявляют анемию, лейко- и тромбоцитопению, повышение СОЭ, гипербилирубинемия, особенно при билиарном циррозе. При желтухе в моче обнаруживают уробилин, билирубин, содержание стеркобилина в кале уменьшено. Отмечают гиперглобулинемию,

изменение показателей белковых, осадочных проб (сулемовой, тимоловой и др.).

Постнекротический цирроз развивается в результате обширного некроза гепатоцитов (чаще у больных, перенесших тяжелые формы вирусного гепатита В). Печень умеренно увеличена или уменьшена в размерах, характерны признаки печеночной недостаточности, выражена слабость, снижение трудоспособности, в крови определяется гипопроотеинемия (в основном гипоальбуминемия), гипофибриногенемия, гипопротромбинемия, нередко признаки геморрагического диатеза.

Портальный цирроз возникает после вирусного гепатита, в результате алкоголизма, недостаточного питания, реже вследствие других причин; его особенностью является массивное разрастание в печени соединительнотканых перегородок, затруднение кровотока по внутрипеченочным разветвлениям воротной вены. Симптомы обусловлены *портальной гипертензией*, рано возникает асцит, варикозное расширение вен геморроидального сплетения, вен пищевода и кардиального отдела желудка, а также подкожных околопупочных вен, расходящихся в разные стороны от пупочного кольца («голова медузы»). Желтуха и лабораторно-биохимические изменения возникают относительно в более позднем периоде. Наиболее частыми осложнениями являются профузные пищеводно-желудочные и повторные геморроидальные кровотечения.

Билиарный цирроз возникает на почве длительно-го холестаза и проявляется рано возникающими жел-

тухой, гипербилирубинемией, кожным зудом, лихорадкой, иногда с ознобами. В сыворотке крови повышается содержание щелочной фосфатазы и холестерина, нередко α_2 и β -глобулинов.

Смешанный цирроз встречается наиболее часто, имеет общие клинико-лабораторные проявления всех трех перечисленных выше форм цирроза.

Компенсированный цирроз характеризуется удовлетворительным самочувствием больных и при наличии характерных для цирроза клинико-лабораторно-морфологических изменений – сохранением основных функций печени.

Декомпенсированный цирроз печени проявляется общей слабостью, желтухой, портальной гипертензией, геморрагическими явлениями, лабораторными изменениями, свидетельствующими о снижении функциональной способности печени.

Течение при неактивном циррозе медленно прогрессирующее (многие годы и десятки лет), нередко периоды длительной ремиссии с сохранением удовлетворительного самочувствия больных, близкими к норме показателями печеночных проб. При активном циррозе прогрессирование заболевания быстрое (несколько лет), значительны клинические и лабораторный проявления активности процесса (лихорадка, гиперглобулинемия, повышение СОЭ, сдвиги белковых осадочных проб).

Терминальный период болезни независимо от формы цирроза характеризуется прогрессированием признаков функциональной недостаточности.

Болезни желудочно-кишечного тракта представляют собой обширный раздел клиники внутренних болезней. Основные и широко распространенные заболевания органов пищеварения – язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастриты и колиты. Достаточно сказать, что только язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки страдают до 8-10% всего мужского населения развитых стран, таких как США, Великобритания, Франция. При этом, несмотря на проведение широких социальных и медицинских мероприятий не отмечается тенденции к снижению этих заболеваний.

Болезни органов пищеварения можно подразделить на заболевания полости рта, пищевода, желудка и кишечника. Болезни полости рта относятся к компетенции врача-стоматолога и мы их рассматривать не будем.

Из заболеваний пищевода терапевту наиболее часто приходится сталкиваться с эзофагитами – воспалением слизистой оболочки пищевода различной этиологии. Кроме того, терапевт в своей практике встречается с опухолями пищевода и с функциональными расстройствами нервной регуляции пищевода. Нередко наблюдаются и случаи химических ожогов пищевода крепкими щелочами и кислотами.

Из болезней желудка наиболее часты гастриты – воспаление слизистой оболочки желудка, которые могут быть острыми и хроническими. Второе место по частоте поражения занимает язвенная болезнь. Это хроническое заболевание желудка, в основе которого лежит изъязвление слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки. Нередко врачу-терапевту первому приходится диагностировать рак желудка.

Среди заболеваний кишечника наиболее часто встречаются энтериты и колиты. Энтерит – воспаление тонкого кишечника, колит – воспаление толстого кишечника. В некоторых случаях имеет место одновременное поражение тонкого и толстого кишечника. В этих случаях говорят о так называемом энтероколите.

Симптоматология заболеваний пищевода

Дисфагия (*dysphagia*) – нарушение акта глотания. Этот симптом часто наблюдается при заболеваниях пищевода. Больной ощущает задержку прохождения пищевого комка. Чаще такая задержка наблюдается при употреблении плотной пищи. Нередко при этом больные отмечают и появление болей. Если дисфагия развилась на фоне опухоли или ожога пищевода, т. е. на фоне органического поражения пищевода, то в этом случае дисфагия носит стойкий характер и прогрессирует. Больные отмечают, что для улучшения глотания они вынуждены припивать во время еды. Однако, по мере прогрессирования процесса, они уже не могут принимать плотную пищу и вынуждены переходить на жидкие каши, супы. Иногда дисфагия может развиваться внезапно при ожогах пищевода кислотами, щелочами. Следует помнить, что дисфагия может быть связана с функциональными расстройствами (с нарушением функций пищевода).

При дисфагии функционального генеза боли, как правило, отсутствуют, больные отмечают поперхивание пищей, попадание пищи в гортань, нос. Функциональная дисфагия чаще встречается в молодом возрасте, особенно при эмоциональном возбуждении. Для нее характерно то, что больные отмечают свободное глотание плотной пищи и затруднение при глотании жидкой пищи.

Боль – одна из жалоб при заболеваниях пищевода. Она наблюдается при воспалительных заболеваниях пищевода и при ожогах, при раке пищевода. Обычно боль наблюдается на всем протяжении пищевода, усиливается в процессе глотания, сохраняется и в покое. Иррадиация болей в межлопаточное пространство. При расширении пищевода боли носят тупой характер.

Пищеводная рвота связана с застоем пищи в пищеводе. Особенность ее в том, что она возникает без предшествующей тошноты, а также без участия мускулатуры желудка и брюшного пресса. Содержимое пищевода выталкивается при сокращении его стенок, а иногда пассивно вытекает при наклонах больного

или когда он ложится. Рвотные массы состоят из непереваренной пищи, они не содержат ни соляной кислоты, ни пепсина.

Срыгивание – возвращение части принятой пищи обратно в полость рта. Чаще наблюдается у невротиков или при спазме кардиального отдела желудка.

Частым симптомом при заболеваниях пищевода являются повышенное слюноотделение или **слюнотечение**.

Изжога (pirosis) – своеобразное, болезненное, жгучее ощущение за грудиной. Возникает в результате забрасывания желудочного содержимого в нижний отдел пищевода через зияющую кардиальную часть. Если забрасывание желудочного содержимого происходит часто, то может развиваться рефлюкс-эзофагит.

Пищеводное кровотечение часто наблюдается из варикозно расширенных вен, у больных циррозом печени или с подпеченочным портальным блоком. Кровотечение может наблюдаться и при опухолевом поражении пищевода, при грыжах пищеводного отверстия диафрагмы. Иногда в результате сильной рвоты может наступить надрыв слизистой оболочки и это также может привести к кровотечению (синдром Мэллори-Вейса).

Общий осмотр больного при заболеваниях пищевода

Прежде всего обращает на себя внимание истощение больных, особенно в том случае, если имеется органическое поражение пищевода. Из инструментальных методов большое значение придается рентгенологическому и эндоскопическому исследованию. Однако следует помнить, что рентгенологическое исследование всегда должно предшествовать другим методам. Эзофагоскопия, особенно в сочетании с прицельной биопсией, часто имеет решающее значение для распознавания опухолей пищевода.

Семиотика заболеваний желудка

Расстройство основных функций желудка ведет к возникновению характерных симптомов, объединяемых в так называемый диспепсический синдром. Диспепсический синдром объединяет такие признаки, как извращение вкуса, отрыжка, изжога, тошнота и рвота.

Извращение вкуса. Часто наблюдается при заболеваниях желудка. Больные отмечают неприятный вкус во рту или притупление вкусовых ощущений. При притуплении вкусовых ощущений у больных, как правило, находят обложенный язык. Налет различного характера образуется в результате набухания, отмирания эпителия. Толстый слой слущенного эпителия затрудняет доступ вкусовых веществ к вкусовым сосочкам языка, вследствие чего еда кажется безвкусной. Эти признаки могут наблюдаться при острых и хронических гастритах.

Изменение аппетита. Аппетит – очень важный фактор, регулирующий прием пищи. Работы И. П. Павлова наглядно выявили и объяснили могущественное влияние аппетита на слюнотечение, секрецию желудка, на

его двигательную функцию. Нарушение аппетита наблюдается при многих заболеваниях желудочно-кишечного тракта, интоксикациях. Однако снижение аппетита, реже повышение его могут быть и центрального происхождения, т. е. эти изменения происходят под влиянием импульсов, идущих из ЦНС. Это может быть при неврозах, психозах и при органических поражениях головного мозга. От потери аппетита следует отличать отказ больного от еды из-за болей, наступающих после еды или по другим причинам. Например, если больной решил уменьшить свою избыточную массу тела. Полная потеря аппетита – анорексия – наблюдается при остром гастрите и при раке желудка. Уменьшение аппетита наблюдается при хронических гастритах. Больные с гиперсекрецией желудочного сока нередко испытывают частую потребность в еде. Частый прием пищи уменьшает в этих случаях болевые ощущения.

Извращение аппетита. При некоторых заболеваниях наблюдается избирательное отношение к пище. Например, при хронических гастритах, при раке желудка больные нередко отмечают отвращение к мясу, к жирной пище.

Усиленная жажда (polydipsia). Этот симптом встречается нечасто. Потребность в приеме большого количества жидкости может наблюдаться при гиперсекреции и при рвоте. В первом случае идет разбавление кислого желудочного содержимого, во втором (т. е. при рвоте) – жажда вызывается обезвоживанием организма.

Отрыжка (eructatio – отрыжка воздухом, regurgitatio – отрыжка пищей). Под отрыжкой обычно понимают два явления:

- внезапное, а иногда и звучное выхождение через рот воздуха, скопившегося в желудке или пищеводе, – это отрыжка воздухом;
- выход в ротовую полость небольшой части желудочного содержимого – это отрыжка пищей.

Механизм отрыжки сводится к сокращению мускулатуры желудка при открытом кардиальном отверстии. Отрыжка воздухом может быть следствием заглатывания атмосферного воздуха. В этих случаях отрыжка громкая и наблюдается при психоневрозах. Чаще же отрыжка воздухом является следствием образования газов в желудке при ненормальном брожении желудочного содержимого.

Иногда отрыжка воздухом имеет запах «тухлых яиц» (сероводорода). Это указывает на далеко зашедший распад белковых веществ. Тухлая отрыжка утром, натощак, характерна для стеноза привратника, при опущении и расширении желудка, при раке желудка. Отрыжка пищей наблюдается часто одновременно с газовой отрыжкой. Отрыжка при гиперсекреции может быть кислой. Особенно кислая отрыжка наблюдается у больных при обострении язвенной болезни желудка. Горького вкуса отрыжка встречается при забрасывании в желудок желчи из двенадцатиперстной кишки. Неприятная отрыжка прогорклым маслом указывает на пониженную кис-

лотность или полное отсутствие соляной кислоты. Возникает она при наличии в желудочном содержимом масляной, молочной и других органических кислот, появляющихся в желудке при процессах брожения.

Изжога (pirosis). Это своеобразное чувство жара и жжения в нижней части пищевода. Связана она с регургитацией содержимого желудка в пищевод. Механизм изжоги такой же, что и отрыжки, но при этом отрыгаемая пища не доходит до полости рта. Чаще она наблюдается при повышенной кислотности желудочного сока, но может быть при нормальной или даже пониженной секреции желудочного сока.

Тошнота (nausea). Это неприятное ощущение (давление) под ложечкой, сопровождаемое ощущением дурноты, головокружением, слюнотечением, похолоданием конечностей, бледностью кожных покровов, падением кровяного давления, иногда даже полуобморочным состоянием. Механизм тошноты, по-видимому, может быть связан с внезапным сильным сокращением желудка и раздражением нервных сплетений в брюшной полости. Тошнота может быть и центрального происхождения, т. е. при поражении ЦНС. Наблюдается тошнота при заболеваниях печени, почек, глистной инвазии, при беременности.

Рвота (vomitus). Это непроизвольное толчкообразное выбрасывание содержимого желудка через рот. Часто это защитный акт в ответ на попадание в желудок какого-нибудь вещества, его раздражающего. Механизм рвоты состоит из целого ряда координированных движений: наступает закрытие привратника, прекращается перистальтика желудка, сокращается пилорическая часть желудка, далее идет раскрытие кардиального отдела и наполнение пищевода; одновременно путем вспомогательных движений дыхательной мускулатуры и брюшного пресса происходит выталкивание пищевых масс из желудка и пищевода.

Рвоту могут вызвать различные причины.

1. **Рвота нервного происхождения.** Она может возникнуть при черепно-мозговой травме, при повышении внутричерепного давления, при уремии, печеночной недостаточности. Характерной особенностью рвоты центрального происхождения является: упорство, отсутствие облегчения после рвоты, внезапность ее появления без предшествующей тошноты, она не прекращается после полного опорожнения желудка.

2. **Рефлекторная рвота.** Она возникает вследствие раздражения самых разнообразных чувствительных нервов. Имеются особые участки, от раздражения которых легче всего появляется рвотный рефлекс. Это корень языка, мягкое небо и зев и поверхность брюшины.

Различают следующие рвоты желудочного характера:

1. Рвота от раздражения слизистой оболочки желудка химическими веществами (кислоты, щелочи, мышьяк и др.), лекарственными веществами (наперстянка, аспирин), употребление некачественной пищи. Рвота вследствие раздражения слизистой обо-

лочка желудка обычно ранняя (вскоре после еды или приема лекарства). Она обычно необильная, потому что значительное наполнение желудка невозможно из-за рвотного рефлекса. Такая рвота наблюдается при гастритах и начальных стадиях рака.

2. Второй разновидностью рвоты желудочного происхождения является рвота вследствие органического стеноза привратника. Она характеризуется постоянством и обилием. Наступает она часто поздно вечером или ночью с промежутками в несколько дней. Рвотные массы гнилостного или кислого вкуса. После рвоты, связанной с заболеванием желудка, больной обычно отмечает облегчение и уменьшение болей. Поэтому больные нередко сами вызывают рвоту для облегчения состояния. В желудочной патологии рвота является очень важным диагностическим признаком.

При диагностической оценке рвоты нужно учитывать время ее наступления, количество рвотных масс, реакцию их. Следует обращать внимание и на характер примесей к желудочному содержимому.

Рвота утром натощак встречается при алкогольном гастрите и при гиперсекреции вследствие накопления в желудке большого количества желудочного сока.

Рвота через 5-10 мин. после еды наблюдается при язве и раке кардиального отдела желудка или при неврозе.

Рвота через 2-3 часа после еды, в разгаре пищеварения характерна для гастрита, язвы, рака желудка.

Рвота через 4-6 часов после еды наблюдается при язве привратника или двенадцатиперстной кишки, при атонии желудка.

Рвота через 6-12 часов и более после еды, т. е. рвота накануне съеденной пищи, наблюдается при стенозе привратника.

Количество рвотных масс бывает незначительным у алкоголиков, беременных. Очень обильные рвотные массы бывают при атонии желудка и при стенозе пилорического отдела.

Болевой синдром. Желудочные боли могут быть различного характера и происхождения. Различают периодические боли и постоянные. В свою очередь периодические боли могут быть ранние, т. е. боли, возникающие через 30 мин. после еды. Они характерны для язвенной болезни желудка.

Периодические боли голодные и ночные (поздние боли) возникают при постоянной гиперсекреции. Они носят жгучий характер, бывают очень сильными. Характерно для них появление натощак и особенно в ночное время («ночные боли»). Боли стихают после приема пищи. Нередко боли сопровождаются очень кислой рвотой. В основе этих болей лежит спазм всего желудка.

Говоря о периодичности болей, следует указать на сезонную периодичность, т. е. усиление болевого синдрома в осенне-весенний период. Постоянные боли на-

блюдаются при язве, осложненной перигастритом или перидуоденитом. Эти боли постоянные, в значительной степени зависят от наполнения желудка. Постоянные боли наблюдаются и при раке желудка. Особенно врача должно насторожить, если меняется характер болей.

Боли висцерального характера (тупые) наблюдаются при опущении желудка и других органов брюшной полости. Боли связаны с натяжением перитонеальных связок и нервных сплетений. Для них характерно усиление в положении больного стоя и быстрое прекращение или ослабление в положении лежа.

Боли могут иррадиировать в спину, лопатки, в нижнюю часть межлопаточного пространства. Локализация болей, их иррадиация в известной степени позволяют судить о вовлечении в патологический процесс тех или иных органов пищеварения.

Боли в эпигастральной области наблюдаются при заболеваниях диафрагмы, кардиального отдела пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы, грыжи белой линии живота.

Боли в правом подреберье появляются преимущественно при заболеваниях печени, желчного пузыря, желчных путей, головки поджелудочной железы, правой кривизны толстой кишки.

Боли в левом подреберье характерны для поражения желудка, поджелудочной железы, левой доли печени, селезеночного отдела толстой кишки, диафрагмы.

Боли в среднем отделе живота наиболее типичны при заболеваниях желудка. Однако опоясывающие боли характерны для поражения поджелудочной железы.

Непосредственно в околопупочной области боли возникают при заболеваниях двенадцатиперстной кишки и тонкой кишки, при поражении сальника, брыжечных лимфатических узлов.

Боли в правой подвздошной области могут указывать на аппендицит, поражение толстой или конечного отдела подвздошной кишки.

Боли в левой подвздошной области чаще обусловлены поражением сигмовидной кишки.

Разлитые боли в животе могут свидетельствовать о перитоните, кишечной непроходимости, разрывах паренхиматозных органов, спаечных процессах.

Семиотика заболеваний кишечника

Основными жалобами при заболевании кишечника являются боли, метеоризм, запоры, поносы, кишечные кровотечения. Для *кишечных болей* характерно следующее.

Они часто носят приступообразный характер, начинаются и кончаются внезапно. Основная их локализация – пупочная область. Боли при поражении кишечника очень часто сопровождаются метеоризмом и облегчаются после отхождения газов.

Боли в кишечнике большей частью зависят от спазма кишечника – судорожного сокращения гладкой мускулатуры (спастические боли). Боли также могут воз-

никать и от растяжения кишечника газами (дистензионные боли). Для них характерны длительность и довольно точная локализация.

Боли в кишечнике возникают при непроходимости кишечника. При полной непроходимости кишечника боли развиваются быстро, сила их быстро нарастает и они становятся почти непрерывными. Для них характерна локализация в одном и том же месте, усиление в связи с перистальтикой кишечника. Между периодами перистальтики отмечаются затишья.

При аппендикулярной колике боли вначале локализуются вокруг пупка и в подложечной области, а затем через несколько часов спускаются в правую подвздошную область, постепенно здесь усиливаясь. Иногда боли сразу локализуются в правой подвздошной области.

Особую разновидность кишечной колики составляют тенезмы. Тенезмы развиваются при раздражении прямой кишки и прилегающих к ней органов. Особенно тяжелые формы тенезмов наблюдаются при дизентерии.

Метеоризм. У больных с заболеванием кишечника часто наблюдается вздутие живота. Увеличение размера живота связано с расширением кишечных петель газами.

Урчание. Под названием урчание понимают шумы в животе, происходящие от столкновения газов и жидкости при одновременном прохождении через узкое место. Наблюдается при обильном брожении или обильном заглатывании воздуха.

Поносы (*diarrhoea*). Жидкий стул при частом опорожнении кишечника наблюдается при энтероколитах.

Запоры (*obstipatio*). Под этим термином обычно понимают длительную задержку кала в кишечнике (более 48 часов). Запоры могут быть органические и функциональные. Органические могут быть обусловлены сужением кишки. Функциональные могут быть обусловлены слабостью брюшного пресса, гиподинамией, интоксикациями, поражением ЦНС, высококалорийным питанием.

Методы исследования органов пищеварения

Осмотр полости рта

Определить наличие запаха (гнилостный, аммиака, яблочк, алкоголя и т. д.). Определить состояние слизистой оболочки полости рта, десен, неба, миндалин, языка, зубов.

Осмотр живота:

- определить форму живота в положении стоя;
- определить форму живота в положении лежа на спине (втянут, выпячен);
- определить наличие или отсутствие асимметрии живота;
- выявить участие живота в акте дыхания;
- оценить состояние кожи;
- оценить состояние пупка и наличие венозного сосудистого рисунка.

Поверхностная пальпация живота:

- определить наличие общей или ограниченной болезненности брюшной стенки;
- выявить напряжение брюшной стенки, наличие грыжевых выпячиваний;
- выявить поверхностно расположенные опухоли и увеличенные органы (печень, селезенка).

Условия**при выполнении поверхностной пальпации**

Положение больного. Больной лежит на спине в постели с низким изголовьем. Руки вытянуты вдоль туловища. Все мышцы по возможности расслаблены.

Положение врача. Врач сидит на стуле с правой стороны у постели больного и следит за выражением его лица.

Ход исследования. При отсутствии жалоб пальпацию начинают с левой подвздошной области. Правую руку кладут ладью на левую подвздошную область и производят слабый нажим пальцами на брюшную стенку. Затем руку переносят на симметричный участок противоположной стороны и производят нажим такой же силы. После чего врач переходит к пальпации надлобковой области.

Средний отдел живота пальпируется с левой, затем с правой боковой области, наконец, в пупочной области.

Верхний отдел живота пальпируется с левого подреберья, затем – область правого подреберья и собственно эпигастральная область.

Заканчивается поверхностная пальпация определением грыжевых выпячиваний по белой линии живота, в области пупка, паховых областях.

Методическая глубокая, скользящая пальпация живота по методу Образцова-Стражеско

Положение больного. Больной лежит горизонтально на жесткой постели с низким изголовьем. Руки вытянуты вдоль туловища или согнуты в локтевых суставах и лежат на грудной клетке.

Положение врача. Врач сидит справа от больного, лицом к головному концу постели.

Правила методической глубокой, скользящей пальпации:

1. Слегка согнутые пальцы правой руки устанавливаются параллельно длиннику пальпируемого органа.
2. Сдвигание кожи: поверхностным движением пальцев кожа сдвигается так, чтобы при этом образовалась кожная складка перед ногтевой поверхностью пальцев. Этот прием необходим для того, чтобы в дальнейшем скользящие движения руки не ограничивались натяжением кожи.
3. Постепенно погружают пальцы правой руки во время выдоха больного вглубь брюшной полости до задней стенки.
4. Выполнение скользящих движений пальцами пальпируемой руки в направлении по перпендикуляру к продольной оси исследуемого органа. При этом пальцы обходят доступную поверхность органа и слегка придавливают его к задней стенке брюшной полости, а затем соскальзывают с него. Скользящие движения производят не на коже, а вместе с ней.

Последовательность методической глубокой, скользящей пальпации живота:

1. Пальпация сигмовидной кишки.
2. Пальпация слепой кишки.
3. Пальпация поперечной ободочной кишки.
4. Пальпация восходящего и нисходящего отделов толстой кишки.
5. Пальпация большой кривизны желудка и привратника, поджелудочной железы.
6. Пальпация печени, селезенки.
7. Перкуторное определение свободной жидкости в брюшной полости: определение свободной жидкости в брюшной полости в положении больного лежа на спине, определение свободной жидкости в брюшной полости в положении больного стоя (предварительное опорожнение мочевого пузыря), определение свободной жидкости в брюшной полости методом флюктуации.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДКА И КИШЕЧНИКА

Исследование секрета и кислотоферментообразования в желудке

Наиболее достоверные данные о желудочной секреции можно получить при изучении желудочного сока. В настоящее время существуют две группы способов изучения секреторной функции желудка: зондирование и беззондовые исследования.

Длительное время для извлечения желудочного содержимого применялся толстый зонд с просветом до 8 мм. Методика исследования сводилась к следующему. Зонд вводился утром натощак и извлекался желудочный сок, затем больному давали сухой завтрак (40 г. черствого хлеба плюс 400 мл кипяченой воды) и минут через 45-60 вновь вводился зонд и извлекалось содержимое желудка. Главным недостатком этого метода является то, что он не дает точной информации о качественном и количественном составе желудочного сока, поскольку извлекаемое содержимое желудка через 45-60 мин. после хлебного завтрака представляет собой не желудочный сок, а слизь в неизвестных пропорциях желудочного сока и пробного завтрака. Кроме того, к введению толстого зонда имеется ряд противопоказаний: кровоточащая язва желудка, аневризма аорты, стеноз пищевода, гипертоническая болезнь, варикозное расширение вен пищевода и др.

В настоящее время для исследования желудочной секреции применяется тонкий зонд. Впервые тонкий зонд применил Grass в 1893 г., а внедрен в практику в 1921 г. М. Н. Горшковым. Он представляет собой эластическую резиновую трубку толщиной 4-5 мм, диаметр отверстия равен 2-3 мм. Слепой конец зонда имеет боковые отверстия. Зонд вводят утром натощак на глубину, равную расстоянию от зубов до пупка, что соответствует положению дистального конца зонда в нижней трети желудка. Желудочное содержимое непрерывно откачивается при помощи водоструйного насоса или при помощи электроотсоса при отрицательном давлении 20-40 мм рт. ст. Можно извлекать желудочный сок и с помощью шприца, но в данном случае показатели секреторной функции слизистой оболочки будут в 1,5-2 раза ниже, первая часть желудочного сока будет поступать в кишечник.

Существует несколько модификаций исследования желудочной секреции, но мы рассмотрим только три, которые в настоящее время наиболее часто применяются. После введения зонда в течение 5 мин. отсасывается желудочный сок, содержащийся в желудке натощак. Затем продолжается исследование базальной секреции (голодной); в течение 1 часа откачивают в отдельные склянки 4 порции сока. Каждая порция сока собирается в течение 15 мин.

После получения 4 порций базальной секреции больному вводят стимулятор секреции и после чего вновь извлекают четыре 15-минутные порции, т. е. изучают данные о стимулированной секреции слизистой оболочки желудка.

Группы пробных завтраков

Энтеральные завтраки:

1. Завтрак Лепорского: 200 мл капустного сока.
2. Завтрак Петровой и Рысса: 200 мл 7%-го капустного отвара 20 мл. Приготовление: 21 г сухой капусты плюс 500 мл воды и кипятят 20-30 мин., до 300 мл вводят 200 мл.
3. Завтрак Зимницкого: 200 мл мясного бульона. Приготовление: 1 кг постного мяса кипятят в 2 л воды.
4. Кофеиновый завтрак (0,2 кофеина плюс 300 мл воды).
5. Алкогольный завтрак (5% – 300 мл)
6. Хлебный завтрак Боас-Эвальда: 40 г черствого хлеба плюс 400 мл чая.

Все энтеральные раздражители являются слабыми раздражителями.

Парентеральные раздражители:

1. Инсулин – 12 ЕД подкожно.
2. Гистамин (фосфорно-кислый гистамин 0,1%-й):
 - 2.1. Простой гистаминовый тест или субмаксимальная стимуляция желудочной секреции по Лямблену. Доза 0,01 мл на 1 кг массы тела больного или 0,1%-й раствор гистамина в дозе 0,1 мл на 10 кг массы тела больного.
 - 2.2. Максимальный гистаминовый тест по Кею. Гистамин назначают в дозе 0,04 мг фосфорно-кислого гистамина на 1 кг массы тела больного.

Применение гистамина может вызвать побочные реакции в виде тошноты, гиперемии лица, верхней части туловища, головных болей, чувства жара. Может снижаться артериальное давление. В кабинете всегда должны находиться антигистаминные и сосудистые препараты (димедрол, кофеин, супрастин, корdiamин).

3. Сильным стимулирующим влиянием на желудочную секрецию обладает пентагастрин. Доза 6 мг/кг веса тела больного. Дети и взрослые сравнительно хорошо его переносят. Иногда наблюдается кратковременная головная боль.

4. Гисталог – доза 1,7 мг/ кг массы тела больного.

Преимущества парентеральных стимуляторов: физиологические раздражители, легко и точно дозируются в зависимости от массы тела больного, получается чистый желудочный сок без примесей. Недостатки: имеются противопоказания к назначению, аллергические заболевания, гипертония, выраженный атеросклероз.

Исследование желудочного сока

При осмотре полученных порций желудочного содержимого отмечают их цвет, консистенцию, наличие примесей и запахов. Нормальный желудочный сок почти бесцветен. Примесь желчи придает ему желтоватый или зеленый цвет, примесь крови – красный, чаще коричнево-черный цвет. Консистенция нормального желудочного сока жидкая, чем больше слизи, тем в большей степени выражена вязкость. Большое количество слизи может свидетельствовать о гастрите. При нарушении опорожнения желудка в желудочном соке иногда можно обнаружить остатки пищи.

Химическое исследование

1. Исследование кислотообразующей функции желудка. Сюда входит определение кислотности, свободной соляной кислоты, связанной соляной кислоты и молочной.

Для титрования берут 5 или 10 мл профильтрованного желудочного сока. Причем следует подчеркнуть, что исследование проводится в каждой из полученных порций желудочного сока в отдельности. Количественное определение кислотности проводится путем титрования желудочного сока 0,1%-й раствором едкого натрия в присутствии 1%-го спиртового раствора 0,5%-го фенолфталеина, и 0,5%-го спиртового раствора диметиламиноазобензола.

Кислотность первоначально выражается в единицах. Количество титруемых единиц сопоставляют количеству 0,1N раствора едкого натра, пошедшего на титрование 100 мл желудочного сока.

В настоящее время принято выражать кислотность желудочного сока в мэкв/л или в ммоль/л. Расчет проводят по формуле:

$$D_{(HCl)} = \frac{V \times C}{1000}, \text{ где}$$

$D_{(HCl)}$ – дебит HCl в каждой порции желудочного сока.

V – объем порции в мл.

C – кислотность в титрационных единицах данной порции.

Полученные показатели выражаются в мэкв/л или в ммоль/л.

Нормальные величины основных показателей желудочной секреции

1. Натощак:

Количество	40-50 мл/час
Общая кислотность	до 40 титр. ед.
Свободная HCl	0-20 титр. ед.
Пепсин по Туголукову	до 0,75 ммоль/л

2. Базальная секреция:

Количество	50-100 мл/час (часовое напряжение)
Общая кислотность	40-60 титр. ед.
Свободная HCl	20-40 титр. ед.
Дебит час кислотной продукции	1,5 -5,5 ммоль/ч
Дебит свободной соляной кислоты	1-4 ммоль/час
Пепсин по Туголукову	0,57-1,14 ммоль/л

3. Стимулированная секреция энтеральными раздражителями (капустный сок, мясной бульон):

Количество	50-110 мл/час
Общая кислотность	40-60 титр. ед.
Свободная HCl	20-40 титр. ед.
Дебит час кислотной продукции	1-6 ммоль/час
Дебит свободной соляной кислоты	1-4,5 ммоль/час
Пепсин по Туголукову:	0,57-1,29 ммоль/л

4. Стимулируемая секреция (гистамином)

Количество	100-140 мл/час
Общая кислотность	80-100 титр. ед.
Свободная HCl	65-85 титр. ед.
Дебит час кислотной продукции	8-14 ммоль/час
Дебит свободной соляной кислоты	6,5-12 ммоль/час
Пепсин по Туголукову	1,43-2,14 ммоль/л

Сравнивая показатели дебита порции базальной или стимулируемой секреции, можно вычислить дебит базальной и последовательной секреции. Выделяют базальную продукцию BAO (base acid output). Часовую субмаксимальную продукцию SAO (submaximae acid output). Часовую максимальную продукцию (maximae acid output) BAO : SAO = 1/3.

После того, как будут проведены расчеты кислотности желудочного сока, необходимо произвести анализ и вычертить кривые. Нормальная кривая желудочной секреции характеризуется равномерным ее нарастанием до 55, затем идет постепенное снижение. Кривая общей кислотности и свободной HCl идут параллельно друг другу, отличаясь не больше чем на 10-15 титр. ед.

При патологии выделяют четыре типа секреции:

1. Возбудимый тип – кислотность нарастает до максимальных цифр быстро и держится на высоких цифрах.
2. Астенический тип – кислотность желудочного сока быстро нарастает и быстро падает.
3. Инертный тип – кислотность желудочного сока нарастает медленно.
4. Тормозной тип – кислотность в процессе исследования остается на низких цифрах.

Беззондовые методы исследования желудочной секреции

1. Десмоидная проба по Сали. Десмоидный (резинový) мешочек наполняют метиленовым синим (0,1 г) и завязывают кетгутовой нитью. Мешочек больной проглатывает, а затем съедает обычный обед. Если в желудочном соке присутствует HCl, то кетгут переваривается и метиленовый синий через некоторое время появляется в моче.
2. Десмоидная проба по Масевичу. Десмоидный мешочек содержит 0,5 г йодистого калия. Через 20 мин. после проглатывания начинают собирать слюну в отдельные пробирки через каждые 5 мин. Затем в каждую пробирку добавляют 5 капель концентрированного раствора HCl (хлористо-водородной) и 5 капель 1%-го раствора крахмала. Окрашивание содержимого в пробирке в синий цвет свидетельствует о присутствии йода в слюне, т. е. кетгут переварился и йодид калия вышел в полость желудка. В норме – 25-35 минут. Полученные данные в обеих пробах носят относительный характер.

Исследование ферментообразующей функции желудка

Пепсин в желудочном соке определяется несколькими методами. Более доступный и довольно точный – метод Туголукова. Принцип метода основан на протеолитическом действии пепсина *in vitro*. В качестве белка используется 2%-й раствор сухой плазмы. В две центрифужные пробирки с точной и мелкой градуировкой наливают по 2 мл 2%-го раствора сухой плазмы и приливают в одну из пробирок разведенный в 100 раз желудочный сок (1 мл). Во 2-ю пробирку добавляют предварительно прокипяченный (инактивированный) желудочный сок. Обе пробирки ставят в термостат (37° С) на 20 часов. После этого в обе пробирки добавляют раствор трихлоруксусной кислоты и хорошо перемешивают, центрифугируют. По уменьшению объема осадка в первой пробирке, по сравнению со второй, где добавляют прокипяченный желудочный сок, судят о переваривающей способности желудочного сока. Дебит пепсина в желудочном соке по методу Туголукова составляет: натошак до – 10 мг, базальная секреция – 10-40 мг, субмаксимальная стимуляция гистамином – 50-90 мг.

Микроскопическое исследование желудочного содержимого

Данные микроскопического исследования позволяют судить о нарушении эвакуаторной функции желудка и о состоянии слизистой оболочки желудка. Микроскопическому исследованию подлежат порции, полученные натощак и после введения раздражителей. Если при микроскопии будут встречаться мышечные волокна с поперечной исчерченностью, капли нейтрального жира, непереваренная растительная клетчатка, палочки молочно-кислого брожения, то это может свидетельствовать о нарушении эвакуации содержимого желудка.

Если при микроскопическом исследовании много слизи, содержащей лейкоциты или их ядра, клетки цилиндрического эпителия, то это может указывать на органическое поражение слизистой желудка.

Эксфолиативная цитология

Исследование желудочного содержимого на элементы злокачественного образования. Предпосылкой этого метода является то, что раковые клетки находятся между собой в непрочной связи, слущиваются и обнаруживаются в желудочном содержимом. Клетки отыскиваются в осадке желудочного сока или в промывных водах.

Исследование моторной функции желудка

Для изучения моторной функции желудка используются следующие методы:

1. Баллонно-кимографический метод. Сущность метода заключается в регистрации внутрижелудочного давления, колебания которого в значительной степени соответствуют сокращениям желудка. Заполненный воздухом резиновый баллон объемом 1-4 мл соединяют через систему трубок с водным манометром. Колебания жидкости в манометре регистрируются на кимографе.
2. Электрогастрографический метод. Регистрируются биопотенциалы желудка с поверхности тела пациента с помощью специальных аппаратов – гастрогографов. Биопотенциалы записываются в виде гастрогограмм.
3. Радиотелеметрия. Внутрижелудочное давление определяется с помощью помещенной в желудок специальной капсулы, состоящей из датчика давления и миниатюрного радиопередатчика. Радиосигналы воспринимаются антенной, укрепленной на теле больного, и передаются через преобразователь в записывающее устройство.
4. Проба с пищевыми нагрузками. Пробный ужин состоит из риса, изюма, моркови. Содержимое желудка откачивают на следующее утро, и если в желудочном соке не находят остатков пищи, следовательно, судят о том, что эвакуаторная функция желудка не нарушена, в противном случае, при обнаружении частиц пищи, говорят о нарушении моторной функции желудка.

Макроскопическое исследование желудочного сока

Объем содержимого желудка, выделяемый за час, называют часовым напряжением. Количество сока определяют мерным цилиндром; в каждой порции натощак в желудке должно быть не более 50 мл сока, при базальной секреции – 50-100 мл, при жидких пробных завтраках – 50-100 мл, при субмаксимальной стимуляции гистамином – 100-140 мл, при максимальной стимуляции – 180-220 мл. Увеличение объема содержимого желудка свидетельствует о гиперсекреции или о нарушении опорожнения желудка.

Цвет желудочного содержимого обычно опалесцирующий, беловатый. В случае примеси желчи цвет становится желтым, от примеси крови – красным, бурым или коричневым.

Запах желудочного сока слегка кисловатый. При нарушении опорожнения и задержке пищевых масс желудочное содержимое имеет затхлый запах. При уремии запах аммиака.

Слизь в желудок может попасть из носоглотки и дыхательных путей. В этих случаях она располагается на поверхности содержимого. Наличие значительного количества смешанной с содержимым вязкой, тягучей, трудноотделяемой слизи является признаком воспалительного процесса в желудке.

Кровь в желудочном содержимом чаще встречается в виде прожилок. При проявлении алой крови необходимо немедленно прекратить исследование.

В отдельных порциях желудочного сока иногда выявляют примесь желчи, поступающей в желудок при рефлюксе.

Фракционный метод дуоденального зондирования

Этот метод позволяет изучить время отдельной фракции с учетом количества поступающей желчи, тем-

па ее выделения и последующего тщательного качественного анализа каждой фракции.

1. *Фаза «время общего желчного протока»*. Определяют объем желчи, полученной с момента введения зонда в двенадцатиперстную кишку до введения раздражителя (20-30 мин). Обычно за это время получают 15-40 мл желчи. Если получено свыше 45 мл, то говорят о ее гиперсекреции. При гипосекреции желчи менее 15 мл.
2. *Фаза «время закрытого сфинктера Одди»*. Эта фаза соответствует времени от введения через зонд раствора магния сульфата до появления из зонда новой порции желчи. В норме она длится 2-6 мин. и характеризует функцию сфинктера Одди. Удлинение времени 2-й фазы свидетельствует о гипертонусе сфинктера или о наличии механического препятствия. При гипотонии сфинктера желчь начинает выделяться через 1-2 мин.
3. *Фаза «время желчи А»*. Длится от начала расслабления (открытия) сфинктера Одди до появления из зонда пузырной желчи (в норме 3-4 мин., в течение которых выделяют 3-5 мл желчи). Первые три фазы составляют обычную порцию А дуоденального содержимого.
4. *Фаза характеризуется выделением пузырной желчи (порция В)*. У здоровых людей за 20-30 мин. выделяется 30-60 мл темно-коричневой желчи. Выделение очень густой темной желчи свидетельствует о ее застое при дискинезии желчных путей. Если количество желчи больше 60 мл, то можно думать о наличии гипо- и атонической дискинезии («застойный» желчный пузырь).
5. *Фаза «время печеночной желчи»*. Последняя порция дуоденального зондирования. У здоровых людей эта фаза длится 20-30 мин., в течение которых выделяется 15-20 мл золотисто-желтого цвета желчи из внутripеченочных желчных протоков (*порция С*).

Синдром «острого живота»

Термин «острый живот» является не диагнозом, а лишь собирательным понятием, характеризующим ситуацию катастрофы в брюшной полости при невыясненной причине. Этот термин был предложен более 50 лет назад и до настоящего времени им пользуются. Выражение «острый живот» отличается краткостью и выразительностью. В двух словах оно несет информацию об остром хирургическом заболевании органов брюшной полости, при котором показана незамедлительная госпитализация в хирургическое отделение. По мере совершенствования своих знаний врачи все реже будут прибегать к диагнозу «острый живот», но отказываться от него сейчас нет никаких оснований.

Заболевания, вызывающие клинику «острого живота», можно разделить на следующие группы:

1. Острые заболевания воспалительного происхождения: острый аппендицит, острый холецистит, острый перитонит, флегмона желудка, кишечника, острый панкреатит.
2. Острые заболевания, вызываемые деструкцией органа: прободная язва желудка, кишечника, инфаркт кишечника, желудочно-кишечные кровотечения, разрыв маточной трубы при внематочной беременности.
3. Все виды кишечной непроходимости.
4. Открытые или закрытые повреждения органов брюшной полости.

Одним из постоянных признаков «острого живота» являются боли. При «остром животе» боль иногда развивается медленно, усиливается постепенно в течение нескольких часов, но гораздо чаще боль возникает буквально молниеносно. Именно с такими болями мы встречаемся при прободных язвах желудка и двенадцатиперстной кишки, при панкреатитах.

В этих случаях может возникнуть стремление снять боль, облегчить страдание больного. Но следует очень четко помнить, что ликвидировать боль до установления точного диагноза совершенно недопустимо! Искусственное снятие боли не устраняет причины ее возникновения, а временное успокоение больного только отдалит целенаправленное лечение и в итоге приносит огромный, часто непоправимый вред.

Каждое заболевание, входящее в собирательное понятие «острый живот», имеет свои особые симптомы. Однако существуют и так называемые общие тревожные симптомы, присущие «острому животу». К таким симптомам относятся: боли в животе, напряжение мышц передней брюшной стенки, болезненность живота при пальпации, при кашле, перкуссии, шажение живота при дыхании. У больных также наблюдается учащение пульса.

Наличие всех или большей части этих признаков достаточно для того, чтобы предположить «острый живот». Решение о госпитализации больного с «острым животом» является единственно правильным.

Больным нельзя назначать слабительные, вводить желудочный зонд и промывать желудок до уточнения диагноза. Нельзя до уточнения диагноза класть грелку на живот, так как при этом может усиливаться кровотечение или произойти распространение воспалительного процесса.

Больному с «острым животом» необходимо обеспечить покой, так как при этом уменьшается возможность распространения воспалительного процесса в брюшной полости, уменьшается кровопотеря. Иногда больному можно дать под язык таблетку нитроглицерина, так как в ряде случаев он снимает спазм сосудов и может улучшить состояние больного.

Большинство больных с «острым животом» уже с самого начала испытывают жажду, но даже небольшой глоток воды может оказаться для них опасным. В этих случаях следует смочить больному губы, протереть влажной салфеткой язык – это облегчит положение больного.

Диагностика «острого живота» всегда затруднительна. В первую очередь необходимо исключить рефлекторную природу напряжения брюшной стенки. Исключить патологию органов грудной клетки нам помогают такие методы исследования, как рентгеноскопия и электрокардиография. Если это пневмония, то мы увидим понижение прозрачности легочной ткани. Если развился острый инфаркт миокарда, то на ЭКГ будут выявляться признаки острой коронарной недостаточности.

Если «острый живот» развился вследствие перфорации язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, то

при рентгенографии в брюшной полости под диафрагмой будет виден газ, при перкуссии исчезает печеночная тупость. При кишечной непроходимости будут видны множественные уровни жидкости, так называемые «чаши Клойбера».

Следует подчеркнуть, что все диагностические мероприятия больному должны проводиться в условиях хирургического стационара! С участка больной должен госпитализироваться только на носилках и в сопровождении медицинских работников.

Желудочно-кишечные кровотечения

Особое место среди острых хирургических заболеваний органов брюшной полости занимают кровотечения из желудочно-кишечного тракта. Эти кровотечения независимо от их тяжести развиваются внебрюшинно, не приводят к перитониту и не сопровождаются симптомами раздражения брюшины.

Причинами острых желудочно-кишечных кровотечений могут быть многие заболевания, но чаще всего (60% случаев) такие кровотечения возникают на почве язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. В остальных случаях источниками кровотечения являются опухоли желудка и кишечника, геморрагические гастриты и расширенные вены пищевода при портальной гипертензии. Кровотечение может возникнуть при воздействии лекарственных веществ (салицилаты, антикоагулянты и др.), при травмах, авитаминозах, сердечно-сосудистых заболеваниях. В частности, при инфаркте миокарда могут развиваться острые язвы слизистой оболочки желудка с обильным желудочным кровотечением.

Клиническая картина значительных кровотечений из язвы желудка и двенадцатиперстной кишки довольно характерна. У больных иногда совершенно неожиданно возникает обильная рвота с примесью крови темного цвета. Однако рвоты может и не быть. Это бывает обычно при кровотечениях из язвы двенадцатиперстной кишки или других отделов кишечника. В этих случаях важное диагностическое значение имеет появление черного, как деготь, стула (мелена). Для того, чтобы появилась мелена, необходимо присутствие в кишечнике около 100 мл крови. Мелена появляется через 5-12 часов после кровотечения в кишечнике и полностью исчезает через 2-3 суток после полной остановки кровотечения. Чем темнее мелена, тем ближе источник кровотечения к желудку. Чем более алой выглядит кровь, тем ближе источник к прямой кишке.

Симптомы острого внутреннего кровотечения, приводящего к малокровию, многочисленны, весьма характерны и являются следствием кислородного голодания. К этим чрезвычайно важным и легко выявляемым симптомам относятся общая слабость, адинамия, понижение чувствительности, головокружение, чувство страха, тошнота, иногда рвота, понижение слуха и зрения, вплоть до слепоты. Все эти явления усиливаются при

попытке переменить положение тела. Характерна бледность кожи, слизистых оболочек и ногтевых лож, цианоз губ, расширение зрачков, похолодание конечностей, кончика носа, холодный липкий пот, зевота. Голос у таких больных становится глухой, а речь неотчетливой. Всегда выявляется снижение АД, частый и малый пульс. При большой кровопотере пульс становится нитевидным, иногда аритмичным. Тоны сердца глухие, дыхание учащено, возможны обмороки с непроизвольным отхождением газов, мочи и кала.

При потере 25% от общего объема циркулирующей крови и более клиническая картина кровопотери становится выраженной, требуется неотложное возмещение потерянной крови. Внезапная потеря около половины всего количества крови несовместима с жизнью.

Вопрос о размерах кровопотери всегда важен. С этой целью необходимо определять количество эритроцитов, показатели гемоглобина, гематокрита, и, что особенно важно, определение относительной плотности крови.

Лечение

Острое желудочно-кишечное кровотечение требует неотложной помощи. Больной должен быть госпитализирован в хирургическое отделение, где ему обеспечивается абсолютный покой и проводятся противошоковые мероприятия. В первые 48 часов запрещается прием пищи. Утоление жажды и восполнение потери организмом жидкости осуществляется капельным введением 5%-го раствора глюкозы по 500 мл каждые 6 часов. При значительной кровопотере вводятся кровозаменяющие жидкости, переливается кровь одноименной группы, предпочтительно свежеприготовленная кровь или еще лучше прямое переливание. С гемостатической целью в/в вводятся растворы хлористого кальция, аминокaproновой кислоты (6%-й раствор 100-200 мл), назначают викасол. Для профилактики гнилостных процессов в кишечнике назначают антибиотики широкого спектра действия.

Экссудативная энтеропатия

Синонимы: гиперкатаболическая гипопропротеинемия, синдром Гордона, протеиндиарея. Экссудативная энтеропатия характеризуется усиленной экскрецией из крови белка, преимущественно альбумина, через кишечную стенку в просвет кишки и значительной потерей его с калом. Выделяют два вида экссудативной энтеропатии – первичную и вторичную.

Первичная (идиопатическая) экссудативная энтеропатия встречается редко и этиология ее неизвестна. Более часто этот синдром развивается вторично при хронических заболеваниях, главным образом желудочно-кишечного тракта. Может возникнуть при хроническом энтерите и энтероколите, болезни Крона, неспецифическом язвенном колите, злокачественных поражениях желудка и кишечника, состояниях после резекции желудка и кишечника, при циррозе печени. Синдром

этот может встречаться при констриктивных перикардитах и застойной недостаточности кровообращения, при нефрозах, лучевой болезни. Описаны случаи заболевания при аллергии к молоку.

Клинические проявления синдрома экссудативной энтеропатии возникают с того момента, когда нарушается белковое равновесие и синтез белка в печени уже не может восполнить его потери. На фоне резко увеличенного выделения белка с калом развивается стойкая гипопроотеинемия, наблюдается снижение сывороточных иммуноглобулинов.

В клинической картине самым характерным признаком является появление отеков по телу. Вначале отеки локализуются на лице, веках, а затем постепенно распространяются по всему телу. Жидкость может скапливаться в брюшной полости, перикарде и плевре. Общее состояние больных длительное время остается удовлетворительным, но если этот синдром наблюдается у детей, то отмечается умеренное отставание в росте организма. Аппетит, как правило, сохраняется. В связи с пониженной сопротивляемостью организма по отношению к различным инфекциям, больные часто болеют интеркуррентными заболеваниями (катар верхних дыхательных путей, гнойничковые заболевания). В некоторых случаях могут возникать тетанические судороги вследствие наступающей гипокальциемии.

Заболевание имеет хроническое течение, протекает с ухудшениями, особенно при интеркуррентных заболеваниях.

Количество белка в плазме крови снижается до 50-40 и 30 г/л. Чаще наблюдается снижение уровня белка за счет альбуминовых фракций.

Для идиопатической экссудативной энтеропатии патогномично то, что на гипопроотеинемии не оказывают положительного влияния терапевтические средства. Переливание крови, плазмы, γ -глобулина малоэффективны. Для диагностики данного синдрома в основном применяются радиоизотопные методы исследования. Меченые радиоизотопами препараты вводятся парентерально. Потери белка регистрируются по выведению меченых соединений с калом и по скорости исчезновения их из сосудистого русла.

Лечение проводят с учетом основного заболевания. Обязательна диета с повышенным содержанием белка и парентеральное введение белковых препаратов (альбумин, плазма, γ -глобулин).

Прогноз определяется основным заболеванием, при котором развился синдром.

При первичной экссудативной энтеропатии прогноз неблагоприятный. Некоторые авторы рекомендуют в комплекс лечения включать глюкокортикоидные препараты, анаболические стероиды, препараты калия, кальция, витамины. При выраженном отежном синдроме необходимы диуретики (лазикс, антагонисты альдостерона).

Синдром недостаточности пищеварения

В зависимости от места нарушения процессов пищеварения выделяют три формы недостаточности пищеварения: нарушение процессов пищеварения в желудке, тонкой или толстой кишке (носит название диспепсия). Причиной может служить снижение секреторной активности слизистой оболочки желудка или поджелудочной железы. Диспепсия может развиваться и вследствие нарушения желчеотделения, а также при нарушении моторной функции желудочно-кишечного тракта. Нарушение внутриполостного пищеварения может возникнуть при изменении микрофлоры кишечника, при чрезмерной пищевой нагрузке.

Выделяют желудочную и кишечную диспепсию.

Клиника желудочной диспепсии характеризуется ощущением тяжести и вздутия в подложечной области, чувством переполнения после приема пищи. Наблюдается отрыжка воздухом или пищей, неприятный вкус во рту, тошнота после еды, снижение аппетита вплоть до анорексии.

Кишечная диспепсия – ощущение тяжести и вздутия в брюшной полости, разлитые тупые боли по всему животу, урчание, переливание, поносы и запоры.

Лечение. Диета № 4 и 4а. Заместительная терапия (натуральный желудочный сок, фестал, панзинорм), витамины группы В. При наличии болевого синдрома – холинолитики (платифиллин, атропин, ганглерон), спазмолитические средства (папаверин, но-шпа). Могут применяться препараты, повышающие защитные силы организма (экстракт алоэ, аутогемотерапия, дробные переливания крови). Курортное лечение: Ессентуки, Пятигорск.

Синдром раздраженной толстой кишки

Синонимы: кишечная колика, слизистый колит, псевдомембранозный колит, слизистая колика. Кишечная колика – распространенное заболевание. Встречается примерно у 40% гастроэнтерологических больных.

Этиология и патогенез не выяснены. Полагают, что нервный стресс или патология других органов, в частности, печени или поджелудочной железы, могут вызывать функциональные изменения в толстом кишечнике. Большую роль играют аллергические и аутоиммунные процессы, состояние кишечной микрофлоры, изменения эндокринной системы.

Для данного синдрома характерны внезапно появляющиеся нерегулярные приступообразные колющие боли в животе. Боли без четкой локализации, носят различный по интенсивности и продолжительности характер и могут сочетаться с поносами или запорами. Стул содержит большое количество слизи или слизистых пленок.

При микроскопии в слизи обнаруживают эозинофилы. Больные отмечают метеоризм, непереносимость некоторых продуктов. Диагноз кишечной колики уста-

навливается только после исключения органических поражений толстой кишки. Заболеванию чаще подвержены лица молодого и среднего возраста с признаками вегетативной дистонии.

Распознавание базируется на основании типичного болевого приступа с отхождением стула с примесью слизи. При пальпации живота определяются спазмированные отделы кишечника. При ирригоскопии обнаруживают множественные асимметричные сокращения, спастические сужения в различных участках толстой кишки. При эндоскопии слизистая оболочка кишки гиперемирована, отечна, покрыта слизью.

Во время приступа лечение заключается в соблюдении постельного режима, диета с исключением раздражающих продуктов. Местно применяется тепло. Показано применение спазмолитических, десенсибилизирующих и седативных средств.

Синдром повышенной секреции желудка (синдром «раздраженного желудка»)

Усиление секреторной деятельности желудка проявляется в увеличении общего количества выделяемого желудочного сока (*hypersecretio*) и в увеличении содержания в нем соляной кислоты (*hyperaciditas*).

Для этого синдрома характерны следующие проявления: приступообразные боли в подложечной области, изжога, кислая отрыжка, часто повышенный аппетит, спастические запоры.

Синдром чаще наблюдается при язвенной болезни. При этом если боли возникают рано (0,5-1 час после еды) и локализуются слева от белой линии живота, можно полагать, что имеется язва малой кривизны желудка.

Если боли локализуются справа от белой линии живота и появляются через 2-3 часа после еды, особенно если появляются «голодные», «ночные» боли, то следует думать о язве привратника или двенадцатиперстной кишки.

Синдром пониженной секреции желудка (синдром «вялого желудка»)

Характеризуется атрофическими изменениями слизистой оболочки желудка и его секреторной недостаточностью (*hyposecretio*, *hypoaciditas*, *anaciditas*). При этом синдроме отмечаются желудочная диспепсия – неприятный вкус во рту, снижение аппетита, тошнота, особенно по утрам, отрыжка воздухом, урчание и перебивание в животе, запоры или поносы.

При длительном течении – похудание, гипопротеинемия, симптомы полигиповитаминоза, нередко выраженного гипокортицизма, недостаточности других эндокринных желез (общая слабость, импотенция и др.), нормохромная или железодефицитная анемия. Часто возникает сопутствующий энтерит, кишечный дисбактериоз, панкреатит, холецистит.

Определение величины кровопотери в зависимости от показателей гемоглобина, гематокрита и удельного веса крови.

Схема исследования больных с заболеваниями печени и желчевыводящих путей стандартная:

1 этап. Субъективное исследование (расспрос больного): жалобы, *anamnesis morbi*, *anamnesis vitae*.

2 этап. Объективное исследование: общий осмотр, система дыхания, сердечно-сосудистая система, система пищеварения, система мочевого выделения, эндокринная система, нервная система и органы чувств.

Жалобы

Встречаются следующие группы жалоб:

1. Печеночная диспепсия (желчная диспепсия):
 - 1.1. Этот симптомокомплекс обусловлен нарушением моторики желчного пузыря, желчных путей, двенадцатиперстной кишки, желудка и пищевода. Включает снижение аппетита, ощущение тяжести, нередко тупой боли в правом подреберье, усиливающиеся после еды, тошнота, горечь во рту, частые головные боли.
 - 1.2. Недостаточное поступление в кишечник полноценной желчи приводит к нарушению эмульгирования, гидролиза и всасывания жира, а также жирорастворимых витаминов А, Д, Е и К, что сопровождается болью, метеоризмом, урчанием в животе, поносом.
2. Симптомокомплекс «печеночной лени». Обусловлен печеночной недостаточностью (гепатодепрессией). Проявляется слабостью, вялостью, быстрой психической истощаемостью, повышенной раздражительностью, немотивированным снижением работоспособности, частой головной болью, потливостью, легким головокружением, чувством тяжести в эпигастрии и в правом подреберье, неустойчивым аппетитом, металлическим или горьким привкусом во рту.
3. Желтуха. Желтое окрашивание кожи и конъюнктивы глаз, обусловленное увеличением содержания билирубина в крови (более 34,2 мкмоль/л).
4. Кожный зуд. Сопровождает холестаз и связан с задержкой желчных кислот и депонированием их в коже. Зуд упорный, усиливается ночью.
5. Чувство тяжести, давления и ноющие боли в правом подреберье, которые возникают вследствие ра-

стяжения фиброзной капсулы печени и бывают при остром и хроническом гепатите.

6. Желчная колика. Приступ сильнейших болей в правом подреберье является характерным симптомом желчнокаменной болезни и возникает вследствие закупорки пузырного или общего желчного протока конкрементом. Обычно провоцируется обильным приемом пищи, особенно жирной. Боль распространяется в надчревьe и иррадирует в межлопаточную область, правую лопатку и плечо. Приступ развивается, как правило, внезапно, часто сопровождается тошнотой и рвотой и продолжается 1-4 ч, стихая постепенно или довольно быстро. После стихания острой боли обычно сохраняется чувство тяжести той же локализации в течение суток. Лихорадка, озноб, возникающие при желчной колике, свидетельствуют о развитии осложнений (холецистит, панкреатит, холангит).
7. Лихорадка.
8. Печеночный запах – сладковатый ароматический, ощущаемый при дыхании больных. Обусловлен нарушением обмена аминокислот и ароматических соединений с накоплением продукта превращения метионина – метилмеркаптана.
9. Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (при портальной гипертензии). Кровотечение возникает обычно без каких-либо явных провоцирующих факторов и протекает безболезненно с обильной кровавой рвотой и наличием или отсутствием мелены. Связанные с этим симптомы – от легкой постуральной тахикардии до глубокого шока – зависят от выраженности кровопотери и степени гиповолемии.

Анамнез

Знакомство с профессией и образом жизни больного помогает выявить гепатотоксические факторы и заподозрить такие инфекции и инвазии, как лептоспироз, эхинококкоз, наиболее частые у людей, занятых в сельском хозяйстве. Кроме того, употребление сырой рыбы карповых пород характерно для описторхозной инвазии печени.

Важные указания – на периоды голодания больного (в частности, недостаток белка в пищевом рационе ведет к белково-витаминному дефициту).

Употребление алкоголя. Поражение печени возникает при длительном злоупотреблении алкоголем (вероятность развития цирроза печени высока при ежедневном приеме более 60 г алкоголя у мужчин и более 20 г у женщин).

Применение лекарств влечет за собой разнообразные поражения печени, диагностика которых невозможна без точного знания принятых лекарств и их возможной гепатотоксичности.

Семейный анамнез позволяет заподозрить наследственное заболевание печени – доброкачественные гипербилирубинемии и др.

Эпидемиологический анамнез. Важно установить: был ли контакт с больными вирусным гепатитом, переливание крови, стоматологические вмешательства, операции, хронический гемодиализ и др. Нужно учитывать принадлежность больного к группам «повышенного риска» в отношении сывороточного гепатита: персоналу станций переливания крови, центров гемодиализа; наркоманам и проституткам.

Общий осмотр

Похудание, достигающее иногда до кахексии, возможно при циррозе печени и опухоли печени. Желтушное окрашивание кожи и слизистых оболочек выявляется при общем осмотре и является важным признаком заболеваний печени. Раньше всего желтуха выявляется на склерах и слизистой уздечке языка – это иктеричность склер и уздечки языка.

Пигментация кожи бронзового оттенка с дымчато-серой окраской ладоней и подмышечных впадин характерна для гемохроматоза. Меланоз может сопровождать цирроз печени.

Сосудистые звездочки (паучки, телеангиэктазии, звездчатые ангиомы) состоят из пульсирующей центральной части и лучеобразных разветвлений сосудов, напоминающих ножки паука. Центральная артерия звездчатой ангиомы под эпидермисом ампулообразно расширяется, выступает над кожей и распространяется в форме звезды. Сосудистые звездочки располагаются на шее, лице, плечах, кистях, спине, на слизистой оболочке верхнего неба, рта, глотки. Размеры от 1 мм до 1-2 см. Пульсация крупных звездочек видна на глаз, а у мелких звездочек ее позволяет выявить надавливание. Сосудистые звездочки обнаруживаются при активных поражениях печени: остром и хроническом активном гепатите, циррозе печени, цирроз-раке. Механизм возникновения сосудистых звездочек связан с повышением количества эстрогенов в крови (из-за нарушения их элиминации печенью) и изменением чувствительности сосудистых рецепторов.

Печеночные ладони (пальмарная эритема) – симметричное пятнистое покраснение ладоней и подошв, осо-

бенно выраженное в области тенара и гипотенара. Пятна бледнеют при надавливании. Пальмарная эритема наблюдается у больных хроническими диффузными заболеваниями печени. Она обусловлена повышением уровня эстрогенов в крови (с появлением артериовенозных анастомозов). Гинекомастия и женский тип оволосения – частые симптомы выраженного расстройства функции печени у мужчин, связанные с гиперэстрогемией.

Выпадение волос в подмышечных областях и на лобке характерно для хронических заболеваний печени.

Малиновый язык. Ярко-красная окраска языка, имеющего гладкую, как бы лакированную, поверхность; обусловлена нарушением обмена витаминов.

Расчесы и ссадины на коже вызваны кожным зудом. Кожные кровоизлияния и точечные геморрагии – проявления геморрагического диатеза, который обусловлен уменьшением синтеза протромбина (и др. факторов свертывания), а также тромбоцитопенией.

Расширенные вены на передней стенке живота (голова Медузы) – анастомозы между системами воротной вены и нижней и верхней полых вен. Развивается при портальной гипертензии.

Перкуссия

Перкуссия печени

Позволяет ориентировочно установить границы печени. Для определения размеров печени используют метод Курлова, с помощью которого устанавливают:

1. Расстояние между верхней и нижней границами печени по среднеключичной линии (в норме 9-11 см).
2. Расстояние между верхней и нижней границами печени по передней срединной линии, причем верхняя граница соответствует месту пересечения горизонтальной линии на уровне верхней границы печени по среднеключичной линии с передней срединной линией, а нижняя граница определяется с помощью перкуссии (в норме это расстояние составляет 8-9 см).
3. Расстояние от нижней границы печени по левой реберной дуге (эту границу определяют, осторожно перкутируя по краю левой реберной дуги вверх от уровня VIII-IX ребер) до верхней границы печени по передней срединной линии (в норме это расстояние составляет 7-8 см). Ошибки в определении размеров печени с помощью перкуссии могут быть связаны с изменением высоты стояния диафрагмы (например, при асците, метеоризме) или верхней границы печени (например, при эмфиземе легких).

Ординаты печени по Курлову: 0 (9×8×7) см, где 0 – на сколько сантиметров передний край печени выступает из под края реберной дуги;

9, 8, 7 – ординаты печени.

Перкуссия селезенки

Больной располагается в положении на правом боку, ноги слегка согнуты. При определении длинника селезенки тихую перкуссию проводят по X ребру от края реберной дуги до появления притупления (первая точка), затем от заднеподмышечной линии перкутируют по X ребру по направлению к первой точке до появления притупления (вторая точка). Отметка делается по краю пальца, обращенному к ясному звуку. Отрезок, соединяющий первую точку со второй, представляет собой длинник селезенки. Для определения поперечника селезенки длинник ее делят пополам, после чего производят тихую перкуссию по перпендикуляру от середины длинника, от тупого перкуторного звука до ясного. Длинник селезенки равен 6-7 см, поперечник 4-6 см. Ординаты Курлова:

$$0 — \frac{6}{4} \text{ см, где}$$

0 – на сколько сантиметров селезенка выступает из под края реберной дуги;

6 – длинник;

4 – поперечник.

Существует и другой способ перкуторной диагностики спленомегалии: перкутируем 9-е межреберье по передней подмышечной линии. Перкуторный звук в этой области обычно тимпанический. Затем просим сделать больного глубокий вдох и задержать дыхание, и перкутируем снова. При нормальном размере селезенки перкуторный звук остается тимпаническим. Изменение тимпанического звука на тупой во время вдоха расценивается как положительный перкуторный признак увеличения селезенки.

Пальпация

Является важным методом клинического исследования печени. В норме в положении на спине при расслабленных мышцах живота печень обычно пальпируется сразу под реберной дугой по правой среднеключичной линии, причем при глубоком вдохе ее нижняя граница опускается на 1-4 см; поверхность печени гладкая, нижний край слегка заостренный, ровный, безболезненный. Низкое расположение нижнего края печени указывает на ее увеличение или опущение, что можно дифференцировать с помощью перкуторного определения верхней границы печени. При пальпации печени следует стремиться проследить весь ее нижний край, так как увеличение печени может быть диффузным или очаговым, например при опухоли, абсцессе. Консистенция печени в норме мягкая; при остром гепатите и венозном застое – более плотная, эластичная; при циррозе печени – плотная, неэластичная; при амилоидозе и опухолевой инфильтрации – каменистая. При венозном застое и амилоидозе край печени бывает округлым, при циррозе печени – острым.

Бугристая поверхность печени определяется при очаговом поражении, например, при опухоли, эхинококке или крупноузловом циррозе. Умеренная болезненность печени при пальпации наблюдается при венозном ее полнокровии и гепатите, сильная болезненность – при гнойных процессах. Важное значение для диагностики заболеваний печени имеет выявление спленомегалии. Так, при остром гепатите выявляется незначительное увеличение селезенки, консистенция ее мягкая, при хроническом гепатите и циррозе печени имеет место значительная спленомегалия и резкое уплотнение ткани селезенки.

Пальпация печени по Образцову-Стражеско

Положение больного. Больной лежит горизонтально на спине с вытянутыми или слегка согнутыми в коленях ногами. Руки лежат на грудной клетке. Пальпацию печени можно производить и в положении больного стоя, с несколько наклоненной вперед верхней частью туловища.

Положение врача. Врач сидит справа от больного, лицом к головной части кровати.

Первый момент пальпации – установка рук врача. Правую руку кладут ладью на область правого подреберья так, чтобы указательный и средний пальцы были несколько латеральной наружного края прямой мышцы. Средний палец слегка сгибают. Пальцы устанавливают на 1-2 см ниже найденной при перкуссии нижней границы печени.левой рукой охватывают правую половину грудной клетки в нижнем отделе с целью ограничить ее экскурсию и тем самым усилить подвижность диафрагмы.

Второй момент пальпации – оттягивание кожи вниз и погружение пальцев правой руки в подреберье на выдохе. Необходимо пальцами правой руки оттянуть несколько кожу вниз и затем во время выдоха больного постепенно войти ими в правое подреберье.

Третий момент – пальпация края печени. Оставляя правую руку на месте, следует попросить больного глубоко вдохнуть. При этом нижний край печени, скользя вниз, попадает в карман, образованный пальпирующими пальцами, находясь впереди ногтевых поверхностей. Однако под влиянием дальнейшего сокращения диафрагмы нижний край печени обходит пальцы и идет дальше вниз. Момент, когда край печени приходит в соприкосновение с пальцами, и используется для получения определенного тактильного ощущения.

Определение свойств края печени

1. Локализация края по отношению к реберной дуге (норма на уровне реберной дуги).
2. Консистенция края (норма – мягкая консистенция).
3. Форма края. Округлая (при застое, амилоидозе), заостренная (чаще при циррозе).
4. Очертания края. Край печени в норме ровный.

5. Болезненность. Болезненность свойственна застойным и воспалительным процессам.

Пальпация поверхности печени производится четырьмя пальцами правой руки, положенными плашмя. Скользящими движениями следует ощупать всю доступную поверхность органа, которая может быть мягкой или плотной, гладкой или бугристой.

Пальпация желчного пузыря

Желчный пузырь в норме не пальпируется. При водянке, раке и желчекаменной болезни он становится доступным пальпации. Прощупывание желчного пузыря ведется по тем же правилам, что и пальпация печени. Желчный пузырь пальпируется в точке пересечения правой реберной дуги с наружным краем правой прямой мышцы живота. Симптомы желчного пузыря: симптом Курвуазье (увеличенный желчный пузырь), симптом Ортерна (болезненность при поколачивании ребром ладони по правой реберной дуге), симптом Кера (болезненность при пальпации в точке желчного пузыря), симптом Мюсси-Георгиевского (болезненность при надавливании между ножками грудино-ключично-сосцевидной мышцы справа).

Пальпация селезенки

Положение больного на правом боку, ноги согнуты в коленях. Левая рука согнута в локтевом суставе и лежит на грудной клетке. Врач сидит справа у постели больного лицом к нему.

Первый момент. Правую (пальпирующую) руку кладут плашмя со слегка согнутыми пальцами на область левого подреберья так, чтобы указательный и средний пальцы находились примерно у места прикрепления X ребра к реберной дуге. Левую руку кладут на левую половину грудной клетки больного, оказывая на нее давление.

Второй момент. Поверхностными движениями пальцев правой руки кожа отводится вниз на 3-4 см, после чего во время выдоха больного руку погружают в левое подреберье, образовав при этом как бы карман из брюшной стенки.

Третий момент. Оставляя пальцы правой руки на месте, просят больного произвести глубокий вдох. Край селезенки, опускаясь во время вдоха вниз, обходит пальпирующие пальцы. В этот момент возникает определенное тактильное ощущение. Если селезенка пальпируется, то отмечают ее консистенцию, форму и болезненность.

Функциональные пробы печени основаны на лабораторных и частично радионуклидных методах исследования. Они отражают состояние органа в целом, характеризуют отдельные его функции или целостность структурных элементов.

В настоящее время предложено классифицировать пробы по синдромному принципу. Выделяют следующие синдромы:

- цитолитический синдром;
- синдром малой печеночной недостаточности, гепатодепрессивный синдром, гепатопривный синдром;
- мезенхимально-воспалительный синдром, синдром повышенной активности мезенхимы, иммуновоспалительный синдром;
- холестатический синдром, синдром нарушения секреции и циркуляции желчи;
- синдром порто-кавального шунтирования печени, синдром «отключения» печени;
- синдром регенерации и опухолевого роста печени;
- маркеры вирусов гепатита В, С, D, E.

1. Индикаторы цитолитического синдрома (основные ферменты):

- АЛТ;
- АСТ;
- γ -глутамилтрансфераза;
- глутаматдегидрогеназа;
- лактатдегидрогеназа.

Повышение активности аминотрансфераз сыворотки крови в 1,5-5 раз по сравнению с верхней границей нормы рассматривается как умеренная или малая гиперферментемия; в 6-10 раз – как гиперферментемия средней степени; более чем в 10 раз – как большая гиперферментемия.

Соотношение АСТ/АЛТ отражает тяжесть поражения печени (в норме коэффициент Де-Ритиса равен 1,33). Преимущественное повышение АСТ наблюдается при более тяжелых поражениях печени.

2. Индикаторы гепатодепрессивного синдрома:

2.1. Показатели поглотительно-выделительной функции печени:

- бромсульфалеиновая проба (проба Розенталя-Уайта) – 5%-й раствор бромсульфалеина на дис-

тиллированной воде утром натощак из расчета 5 мг/кг вводят в/в медленно. Через 3 мин. после окончания вливания из локтевой вены берут 10 мл крови, через 45 мин. берут еще 10 мл крови. Определяют концентрацию бромсульфалеина в крови. В норме здоровая печень экстрагирует из плазмы 10-16 мг краски в минуту. Через 45 мин. в крови остается не более 5% краски. При задержке более 6% краски проба считается положительной.

2.2. Тесты, характеризующие обезвреживающую функцию печени:

- кофеиновая проба. В течение 12 часов больной не должен употреблять кофе и продукты, богатые кофеином. Далее он принимает 400 мг кофеина моногидрата. Кровь берут до приема, через 30 мин., 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 часа с определением концентрации кофеина (норма 60-160 мл/мин.);
- антипириновая проба.

2.3. Тесты, связанные с синтезом прокоагулянтов и антисвертывающих компонентов системы крови:

2.3.1. Фибриногеновый – сравнительно мало-чувствительная функциональная проба. В клинической практике используется для дифференциальной диагностики гепатомегалий. При тенденции к гипофибриногенемии вероятно диффузное поражение печени, при гиперфибриногенемии есть основание думать об опухоли печени.

2.3.2. Протромбиновый индекс – это проба средней чувствительности.

2.3.3. Проконвертин – фактор VII (норма – 80-120%) – высокочувствительная проба.

2.4. Индикаторы гепатодепрессивного синдрома, связанные с синтезом белка: альбумины сыворотки крови.

2.5. Индикаторы гепатодепрессивного синдрома, связанные с углеводным обменом:

- галактозная проба.

- 2.6. Индикаторы гепатодепрессивного синдрома, связанные с обменом липидов:
 - холестерин (его снижение при циррозе является тревожным сигналом о возможности печечно-клеточной недостаточности) – в целом проба малочувствительна.
3. Индикаторы мезенхимально-воспалительного синдрома:
 - 3.1. γ -глобулин сыворотки крови.
 - 3.2. Осадочные реакции:
 - тимоловая проба;
 - сулемовая проба.
 - 3.3. Иммуноглобулины сыворотки крови – IgA, IgG, IgM.
 - 3.4. Антитела к тканевым и клеточным антигенам.
4. Индикаторы холестатического синдрома:
 - щелочная фосфатаза;
 - 5'-нуклеотидаза;
 - желчные кислоты;
 - холестерин;
 - билирубин общий и конъюгированный.
5. Индикаторы шунтирования печени:
 - аммиак и его производные.
6. Индикаторы регенерации и опухолевого роста печени:
 - α -фетопrotein сыворотки крови.
7. Индикаторы вирусного поражения печени:
 - маркеры вирусного гепатита В;
 - маркеры вирусного гепатита С;
 - маркеры вирусного гепатита Д;
 - маркеры вирусного гепатита Е.

Желтуха

Под желтухой понимают желтое окрашивание кожи, склер и слизистых оболочек в результате пропитывания тканей желчным пигментом — билирубином.

Желтуха, связанная с гипербилирубинемией, называется истинной желтухой. Гораздо реже встречается ложная желтуха. Ее основные причины: прокрашивание кожи и слизистых лекарствами (акрихин и др.), прокрашивание кожи и слизистых естественными пищевыми красителями (морковь, тыква — каротиновые желтухи). При кожной желтухе склеры обычного цвета, моча светло-желтая, билирубин сыворотки крови не повышен.

Варианты истинных желтух:

1. Надпеченочная желтуха (гемолитическая).
2. Печеночные желтухи:
 - 2.1. Гепатоцеллюлярная (паренхиматозная).
 - 2.2. Постгепатоцеллюлярная (внутрипеченочный холестаз).
3. Подпеченочная желтуха (внепеченочный холестаз).

Надпеченочная желтуха

Этиология

Врожденные — микросфероцитарная, овально-клеточная, гемоглобинопатии (талассемия, серповидно-клеточная), энзимопатии эритроцитов.

Приобретенные — аутоиммунные (лекарства, инфекции, системная красная волчанка), пароксизмальная ночная гемоглобинурия и др.

Патогенез

Увеличение в крови свободного билирубина из-за повышенного разрушения эритроцитов в циркулирующей крови или внутри клеток системы фагоцитирующих макрофагов: селезенки, печени, костного мозга (внутрисосудистый и внутриклеточный гемолиз).

Клинические проявления

Окраска кожи бледно-желтая с лимонным оттенком, кожный зуд — не бывает, тяжесть в правом подреберье —

может быть, боль в правом подреберье — отсутствует, признак Курвуазье-Терье — не определяется, размеры печени — нормальные или увеличены, размеры селезенки — часто увеличены, цвет мочи — нормальный или темный, окраска кала — нормальная или темная. Показатели пигментного обмена:

- билирубин крови — повышенное содержание свободного билирубина;
- билирубин мочи — не определяется;
- уробилин мочи — резко увеличен;
- стеркобилин кала — увеличен;
- гемоглобин, гемосидерин мочи — определяются при внутрисосудистом гемолизе (пароксизмальная ночная гемоглобинурия, лекарственный и токсический варианты гемолиза).

Гепатоцеллюлярная печеночная желтуха

Этиология

Острые и хронические гепатиты, циррозы печени, паразитарные поражения (описторхоз, эхинококкоз), гранулематозы (туберкулез, саркоидоз, лимфогранулематоз), опухоли печени.

Патогенез

Поступление в кровь связанного билирубина из гепатоцитов и накопление в крови свободного билирубина вследствие торможения его захвата и внутриклеточного транспорта при повреждении печеночных клеток.

Клинические проявления

Окраска кожи бледно-оранжевая или желтая, кожный зуд — неустойчивый, тяжесть в правом подреберье — часто, боль в правом подреберье — редко, признак Курвуазье-Терье — не определяется, размеры печени — увеличены, нормальные или уменьшены, размеры селезенки — часто увеличены, цвет мочи — нормальный или темный, окраска кала — может быть темной. Показатели пигментного обмена:

- билирубин крови — увеличенное содержание прямого и, в меньшей степени, непрямого билирубина;
- билирубин мочи — определяется;
- уробилин мочи — повышен;

- стеркобилин кала – уменьшен;
- гемоглобин, гемосидерин мочи – не определяются.

Постгепатоцеллюлярная печеночная желтуха

Этиология

Хронический холестатический гепатит, билиарный цирроз печени.

Патогенез

Регургитация в кровь прямого билирубина из межклеточных желчных канальцев и перилобулярных желчных ходов.

Клинические проявления

Окраска кожи бледно-желто-серая или желто-зеленая с черноватым оттенком, кожный зуд – устойчивый, тяжесть в правом подреберье – часто, боль в правом подреберье – редко, признак Курвуазье-Терье – не определяется, размеры печени – увеличены или нормальны, размеры селезенки – часто увеличены, цвет мочи – темный, окраска кала – светлая. Показатели пигментного обмена:

- билирубин крови – высокое содержание связанного билирубина;
- билирубин мочи – определяется;
- уробилин мочи – не определяется;
- стеркобилин кала – не определяется;
- гемоглобин, гемосидерин мочи – не определяются.

Подпеченочная желтуха

Этиология

Опухоли и дивертикулы двенадцатиперстной кишки, хронический панкреатит, рак поджелудочной железы, холедохолитиаз, опухоли желчных протоков и желчного пузыря и т. д.

Патогенез

Регургитация в кровь прямого билирубина из межклеточных желчных канальцев и перилобулярных желчных ходов в связи с нарушением оттока желчи по внепеченочным желчным протокам.

Клинические проявления

Окраска кожи бледно-желто-серая или желто-зеленая с черноватым оттенком, кожный зуд – устойчивый, тяжесть в правом подреберье – может быть, боль в правом подреберье – часто при холелитиазе и опухолях, признак Курвуазье-Терье – может быть, размеры печени – увеличены или нормальны, размеры селезенки – резко увеличены, цвет мочи – темный, окраска кала – светлая. Показатели пигментного обмена:

- билирубин крови – высокое содержание связанного билирубина;
- билирубин мочи – определяется;
- уробилин мочи – не определяется;
- стеркобилин кала – не определяется;
- гемоглобин, гемосидерин мочи – не определяются.

Синдром печеночной недостаточности

Симптомокомплекс, характеризующийся нарушением одной или многих функций печени вследствие острого или хронического повреждения ее паренхимы.

Различают острую и хроническую печеночную недостаточность и 3 ее стадии: начальную (компенсированную), выраженную (декомпенсированную), терминальную (дистрофическую). Терминальная стадия печеночной недостаточности заканчивается печеночной комой.

Этиология, патогенез

Острая печеночная недостаточность может возникнуть при тяжелых формах вирусного гепатита, отравления промышленными (соединения мышьяка, фосфора и др.), растительными (несъедобные грибы) и другими гепатотропными ядами, некоторыми лекарствами (экстракт мужского папоротника, тетрациклин и др.), при переливании несовместимой крови и в ряде других случаев. Хроническая печеночная недостаточность возникает при прогрессировании многих хронических заболеваний печени (цирроз, злокачественные опухоли и т. д.).

Печеночная недостаточность объясняется дистрофией и распространенным некробиозом гепатоцитов и (при хронических формах) массивным развитием портокавальных анастомозов, через которые значительная часть крови из воротной вены поступает в полые и затем – в артериальное русло, минуя печень (что еще более снижает ее участие в дезинтоксикации вредных веществ, всасывающихся в кишечнике). Наиболее страдает антитоксическая функция печени, снижается также ее участие в различных видах обмена (белковом, жировом, углеводном, электролитном, витаминном и др.).

Симптомы, течение зависят от характера поражения печени, остроты течения процесса. В 1-й стадии клинические симптомы отсутствуют, однако снижается толерантность организма к алкоголю и другим токсическим воздействиям, положительны результаты нагрузочных печеночных проб (с галактозой, бензоатом натрия, билирубином, особенно вофавердином). Для 2-й стадии характерны клинические симптомы: немотивированная слабость, снижение трудоспособности, диспепсические расстройства, появление и прогрессирование желтухи, геморрагического диатеза, асцита, иногда гипопроteinемических отеков. Лабораторные исследования показывают значительное отклонение от нормы многих или всех печеночных проб; снижено содержание в крови альбумина, протромбина, фибриногена, холестерина. Обычно увеличено содержание в крови аминотрансфераз, особенно аланинаминотрансферазы, часто отмечается анемия, увеличение СОЭ. Степень нарушения функции печени можно определить

также методом радиоизотопной гепатографии. В 3-й стадии наблюдаются глубокие нарушения обмена веществ в организме, дистрофические явления не только в печени, но и в других органах (ЦНС, почках и т. д.); при хронических заболеваниях печени выражена кахексия. Появляются признаки приближающейся печеночной комы.

Кома печеночная (гепатаргия)

В развитии печеночной комы выделяют стадии прекомы, угрожающей комы и собственно комы. Различают также печеночно-клеточную (эндогенную) кому, возникающую вследствие массивного некроза паренхимы; портокавальную (обходную, шунтовую, экзогенную), обусловленную существенным исключением печени из обменных процессов вследствие наличия выраженных портокавальных анастомозов, и смешанную кому, встречающуюся главным образом при циррозах печени.

В прекоматозный период обычно отмечается прогрессирующая анорексия, тошнота, уменьшение размеров печени, нарастание желтухи, гипербилирубинемия, увеличение содержания желчных кислот в крови.

В дальнейшем нарастают нервно-психические нарушения, замедление мышления, депрессия, иногда и некоторая эйфория. Характерна неустойчивость настроения, раздражительность; нарушается память, расстраивается сон. На ЭЭГ регистрируются медленные дельта- и тета-волны. Повышаются сухожильные рефлексy, характерен мелкий тремор конечностей. Развивается азотемия. Под влиянием активной терапии больные могут выйти из этого состояния, но чаще при тяжелых необратимых изменениях печени наступает кома.

В период комы возможно возбуждение, которое затем сменяется угнетением (ступор) и прогрессирующим нарушением сознания вплоть до полной его потери. Развиваются менингеальные явления, патологические рефлексy, двигательное беспокойство, судороги. Нарушается дыхание (типа Куссмауля, Чейн-Стокса); пульс – малый, аритмичный; имеет место гипотермия тела. Лицо больного осунувшееся, конечности холодные, изо рта, а также от кожи исходит характерный сладковатый печеночный запах, усиливаются геморрагические явле-

ния (кожные кровоизлияния, кровотечения из носа, десен, варикозно расширенных вен пищевода и т. д.). Повышается СОЭ, уровень остаточного азота и аммиака в сыворотке крови, имеют место гипокалиемия и нередко гипонатриемия, метаболический ацидоз. В терминальной фазе кривая ЭЭГ уплощается.

Острая печеночная недостаточность развивается быстро, на протяжении нескольких часов или дней, и при своевременной терапии может быть обратимой. Хроническая печеночная недостаточность развивается постепенно, на протяжении нескольких недель или месяцев, но присоединение провоцирующих факторов (прием алкоголя, пищеводно-желудочное кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, интеркуррентная инфекция, физическое переутомление), ускоряет развитие заболевания.

Портальная гипертензия

Повышение давления более 30 см водяного столба в системе воротной вены происходит при возникновении препятствия кровотоку. В зависимости от локализации патологического процесса, вызвавшего нарушение портального кровотока, выделяют следующие формы портальной гипертензии:

- надпеченочная, при которой препятствие локализуется на уровне печеночных вен (синдром Бадда-Киари);
- печеночная, характеризующаяся нарушением портального кровотока на уровне синусоидов печени и наблюдаемая при циррозе;
- подпеченочная, если препятствие локализуется в стволе воротной вены или ее крупных ветвях (тромбоз воротной вены).

Отсутствие клапанов и высокое давление в портальной венозной системе облегчает ретроградный ток крови в систему полых вен с более низким давлением. Наибольшее число мест коллатерального кровотока находится в области прямой кишки, нижней трети пищевода, кардинального отдела желудка, передней брюшной стенки, ретроперитонеальном пространстве. Основные клинические проявления портальной гипертензии включают кровотечения из варикозно расширенных вен, спленомегалию с гиперспленизмом, асцит, печеночную энцефалопатию.

Пищеварительный тракт (желудок, кишечник, печень и внешнесекреторный отдел поджелудочной железы – экзопанкреас) – единая система, обеспечивающая переваривание и всасывание пищевых веществ, выведение и обратное всасывание продуктов метаболизма, и транспорт веществ.

Желудок

Желудок – орган, который благодаря наличию мышечной и слизистой оболочек, замыкающего аппарата и специальных экзокринных желез обеспечивает накопление пищи, ее первоначальное переваривание и частичное всасывание. Принимает желудок участие и в метаболизме, экскретируя некоторые метаболиты; играет определенную роль в гематопоезе (синтез внутреннего фактора – гастромукопротеина), в водно-солевом обмене и поддержании кислотно-щелочного состояния.

Собственно пищеварительная деятельность обеспечивается желудочным соком – продуктом, образующимся в клетках желудочных желез и покровного эпителия слизистой. Его компоненты: 1) соляная кислота, продуцируемая обкладочными клетками желудочных желез; 2) пепсин, вырабатывающийся главными клетками тех же желез в виде профермента – пепсиногена; 3) гастриксин, продуцируемый в виде неактивного предшественника (оба энзима активируются соляной кислотой, отличаясь по рН-оптимуму: пепсин максимально активен при рН 1,5-2,5, гастриксин – при рН 3,2. Ферменты гидролизуют большинство белков пищи, отличаясь по действию на синтетические субстраты. Присутствует в желудочном соке и триглицеридлипаза, активная в резко кислой среде. Активность ее невелика, а роль сводится к высвобождению небольшого количества свободных жирных кислот, способствующих эмульгированию липидов в кишечнике.

В желудочном соке содержится кальций, секретируемый покровными эпителиальными и слизистыми клетками шеечных отделов желудочных желез. Кальций увеличивает выход трипсина из трипсиногена, являясь кофактором его активации энтерокиназой (энтеропептидазой).

Из редко определяемых в клинике веществ в желудочном соке содержится калий (до 0,2 г/л), аммиак (20-80 мг/л), внутренний фактор Касля, продуцируемый обкладочными клетками желудочных желез (мукопротеид, защищающий цианкобаламин от разрушения его микроорганизмами, переносчик витамина), и гастрон (ингибитор желудочной секреции).

Регуляция желудочной секреции обеспечивается гормонами, медиаторами и некоторыми низкомолекулярными соединениями. Так, энтерогормон гастрин стимулирует секрецию через ускорение продукции цАМФ: образование соляной кислоты, сохранение моторики и тонуса 12-перстной кишки. Существует две формы гормона: гастрины I и II (полипептиды, содержащие по 17 аминокислотных остатков). В молекуле гастрин II остаток тирозина, свойственный гастрину I, замещен тирозинсульфатом. Образуются гастрины в G-клетках антральной части желудка и слизистой 12-перстной кишки. Высвобождение гормона стимулирует ацетилхолин, секретируемый в результате раздражения блуждающего нерва, а также при действии местных раздражителей (аминокислоты, этанол).

Стимулируют секрецию гиперкальциемия, кортикостероиды, кинины, кофеин и теофиллин – вещества, которые непосредственно или косвенно запускают цепь ацетилхолин → гастрин.

Тормозят секрецию гипермагниемия, гипернатриемия, снижение рН до 2,5 и менее в антральном отделе и кислые значения рН в луковице 12-перстной кишки. Ингибиторами секреции являются также пептиды глюкагон, секретин, соматостатин, вазоактивный кишечный полипептид и гастроингибиторный полипептид.

Нарушение функций желудка – обязательный спутник следующих заболеваний:

1. При язвенной болезни желудка секреция соляной кислоты чаще нормальна или понижена, препилорическая язва протекает с гиперхлоргидрией.
2. Гастринпродуцирующие опухоли (гастрономы) поджелудочной железы, желудка или 12-перстной кишки с автономной продукцией гастрин характеризуются высоким уровнем гастрин в сыворотке крови и высокой базальной секрецией.

3. Хронический гастрит составляет большую часть заболеваний желудка, сочетаясь с другими заболеваниями органов пищеварения.

По функциональному признаку различают гастриты, протекающие с нормальной секреторной деятельностью, либо с умеренно выраженной недостаточностью (отсутствует свободная соляная кислота натощак или снижено ее содержание после пробного завтрака, снижены содержание пепсина или энзим полностью отсутствует, а мукопротеин обнаруживается в следовых количествах или отсутствует, содержание уропепсиногена снижено).

4. Рак желудка может протекать без каких-либо типичных изменений секреторной активности. Язва желудка, сопровождающаяся ахлоргидрией, как правило, склонна к злокачественному перерождению.
5. Язвенная болезнь 12-перстной кишки сопровождается в большинстве случаев высокой базальной секрецией и гиперплазией обкладочных клеток.

С ростом интенсивности секреции желудочного сока коррелирует рост продукции желудочных протеаз. В патогенезе важная роль принадлежит повышенному ваготонусу, усиленному высвобождению гастрина, гиперсекреции и снижению количества нерастворимой слизи, которая защищает слизистую желудка от повреждающего действия протеиназ и соляной кислоты.

Лабораторные данные

При исследовании желудочного сока изучают его объем, общую кислотность, базальную секрецию, концентрацию соляной кислоты, наличие молочной кислоты, концентрацию пепсина и выделение уропепсиногена с мочой.

Объем сока натощак не должен быть выше 50 мл/ч, интенсивность базальной секреции – 50-100 мл/ч. При исследовании по Н. И. Лепорскому часовой объем секреции после стимуляции составляет 50-110 мл/ч, при субмаксимальной стимуляции гистамином – 100-140 мл/ч, при максимальной – 180-220 мл/ч.

Общая кислотность желудочного сока натощак составляет до 40 ТЕ (титрационных единиц) или 40 ммоль/л, свободная соляная кислота – до 20-40 ТЕ (20-40 ммоль/л).

Базальная секреция. Общая кислотность – 40-60 ТЕ (40-60 ммоль/л).

Концентрация соляной кислоты при исследовании по Н. И. Лепорскому после энтеральной стимуляции капустным отваром (7%, 200 мл) остается такой же, как при базальной секреции. При стимуляции субмаксимальными дозами гистамина (0,08 мг/кг массы тела гистамина дихлорида подкожно) концентрация общей соляной кислоты колеблется от 80 до 100 ТЕ, свободной – от 65 до 85 ТЕ.

При стимуляции максимальной дозой гистамина (0,025 мг/кг массы тела после инъекции 2% раствора

супрастина для блокады H_1 -рецепторов гистамина) общая кислотность составляет от 100 до 120 ТЕ, а концентрация свободной HCl – от 90 до 120 ТЕ.

Дебит соляной кислоты (валовое количество соляной кислоты, выделенное за единицу времени): в условиях базальной секреции – от 1,5 до 5,5 ммоль/ч общей HCl; при стимуляции по Н. И. Лепорскому – от 1,5 до 6,0 ммоль/ч общей HCl и от 6,5 до 12 ммоль/ч общей и свободной HCl соответственно.

При максимальной стимуляции гистамином дебит составляет от 18 до 26 ммоль/ч для общей и от 16 до 24 ммоль/ч – для свободной соляной кислоты.

Дефицит соляной кислоты (количество, которое нужно добавить к 5 или 10 мл желудочного сока до появления ее в свободном состоянии) максимально составляет 40 ТЕ. Такая величина указывает на полное прекращение секреции соляной кислоты (абсолютная или клеточная ахлоргидрия). Если дефицит выражается меньшей величиной, речь идет об относительной (мнимой или химической) ахлоргидрии.

Обнаружение молочной кислоты – признак усиления процессов молочнокислого брожения в желудке, свидетельствующий об отсутствии или низкой концентрации соляной кислоты. Предполагается также, что молочная кислота – продукт метаболизма раковых клеток.

Концентрация пепсина (метод В. Н. Туголукова) в желудочном соке составляет натощак от 0 до 0,21 г/л, после стимуляции отваром капусты – от 0,2 до 0,4 г/л, при субмаксимальной стимуляции гистамином – 0,5-0,65 г/л, при максимальной – 0,5-0,75 г/л.

Выделение уропепсиногена с мочой составляет у взрослых от 0,038 до 0,096 г/24 ч.

Оценка результатов исследований. Если pH желудочного сока при максимальной гистаминовой пробе не падает ниже 6,0, речь идет об анацидном состоянии, если pH не ниже 3,5 – об ахлоргидрии, если падает ниже 3,5 – о гипохлоргидрии. Анацидное состояние по результатам максимальной гистаминовой пробы наблюдается при пернициозной, реже – при апластической и гипохромной анемиях, ревматоидном артрите, стеаторее, микседеме, алиментарном голодании. Ахлоргидрия после стимуляции гистамином наблюдается при атрофии слизистой желудка или при выраженном поверхностном гастрите с блокированной секрецией. При блокаде секреции желудочных желез уровень пепсиногена в крови и уропепсиногена в моче высок, при атрофии желез – заметно снижен. Низкое выделение уропепсиногена отмечается при пернициозной анемии, гипо- и анацидных хронических гастритах, повышение – при язвенной болезни, особенно язве 12-перстной кишки, гиперацидном хроническом гастрите, при лечении кортикостероидами.

Чувствительный показатель функционального состояния желудка – содержание гастрина в сыворотке крови (радиоиммунный метод). Нормальные значения – от 20 до 100 нг/л сыворотки. Небольшое увели-

чение содержания наблюдается при пилоростенозе, язве желудка и 12-перстной кишки, хронической печеночной недостаточности, вторичном гиперпаратиреозидизме, хроническом атрофическом гастрите или после ваготомии.

Значительное повышение сопровождается ацидными состояниями, пернициозную анемию или гастриному (синдром Золлингера-Эллисона). При гастриноме можно вызвать резкий подъем содержания гастрин инъекцией секретина, глюкагона или инфузией кальция.

Кишечник

В кишечнике осуществляется расщепление и всасывание пищевых веществ, выделение и обратное всасывание некоторых метаболитов, а также их транспорт.

Всасывание нерасщепленных протеинов возможно в ограниченной степени у новорожденных и при некоторых заболеваниях (например, целиакии). Как правило, всасыванию подлежат свободные аминокислоты, высвобождающиеся из белков при их гидролизе, который протекает в кишечнике при участии трипсина, химотрипсина, карбоксипептидаз, эластазы и пептидазы.

Расщепление триглицеридов с высвобождением глицерола, моно- и диглицеридов, а также свободных жирных кислот обеспечивается панкреатической липазой. Энзим активируется желчными кислотами, они же обеспечивают эмульгирование липидов, необходимое для увеличения поверхности соприкосновения водорастворимого энзима и гидрофобного липида. Глицерин всасывается самостоятельно, а жирные кислоты образуют мицеллы с фосфатидами и желчными кислотами. В составе мицелл жирные кислоты проникают в толщу слизистой. В толще слизистой тонкого кишечника жирные кислоты высвобождаются из мицелл и в процессе ресинтеза образуют специфические триглицериды, которые формируют хиломикроны, поступающие в лимфатические и в небольшом количестве (до 10 %) в кровеносные капилляры портальной системы.

Всасывание триглицеридов, содержащих жирные кислоты с короткой цепью, может происходить без переваривания и мицеллообразования. Свободные желчные кислоты всасываются в нижнем отделе тонкой кишки (подвздошно-кишечно-печеночный кругооборот желчи).

Функциональные расстройства в нижнем отделе тонкого кишечника сопровождаются нарушением всасывания желчных кислот и витамина B_{12} .

Крахмал пищи гидролизруется под действием панкреатической амилазы и амилазы слюны, проникающей в тонкий кишечник с химусом. Продукт действия этих энзимов – мальтоза и изомальтоза. Расщепление этих и других дисахаридов пищи (сахарозы, лактозы) до моносахаров катализируют мальтаза, изомальтаза, сахараза и лактаза, продуцируемые слизистой кишечника.

Жирорастворимые витамины (А, Е, К, каротиноиды и провитамин D), являясь по природе липидами,

всасываются при участии желчных кислот. При нарушении продукции или выделении последних всасывание витаминов нарушается, что может вести к снижению их уровня в крови, а затем и к гиповитаминозам.

Витамин B_{12} , образуя комплекс с внутренним фактором Касля, всасывается в нижнем отделе тонкого кишечника. Нарушение всасывания влечет за собой развитие мегалобластических анемий.

Патологические состояния

Нарушения переваривания и всасывания белков разнообразны по происхождению:

- нарушения в связи с низкой протеолитической активностью кишечного сока при недостаточности поджелудочной железы (хронические панкреатиты, муковисцидоз);
- нарушения всасывания, обусловленные заболеваниями тонкого кишечника (резекция, фистула, энтериты);
- врожденные нарушения всасывания аминокислот (лизина, орнитина, триптофана и метионина);
- экссудативные энтеропатии: гипопропротеинемия вследствие усиленных энтеральных потерь белка;
- непереносимость глиадины (целиакия) или β -лактоглобулина (непереносимость Кюмлиха).

Стеаторея (выделение с калом в повышенном количестве триглицеридов и (или) свободных жирных кислот) – следствие нарушения липолиза из-за недостаточности панкреас, дефицита желчных кислот, снижения pH или заболеваний кишечника:

- дефицит детергентов (недостаток лизофосфатидов, моно- и диглицеридов в связи с торможением липолиза, снижение синтеза или секреции желчных кислот, циррозы печени, обтурационная желтуха), гидролиз и окисление конъюгированных желчных кислот за счет развития патологической микрофлоры, нарушение обратного всасывания желчных кислот (терминальный илеит, резекция подвздошной кишки);
- атрофия ворсинок тонкого кишечника (энтериты, спру), уменьшение всасывающей поверхности слизистой (резекция, фистулы);
- энзимodefекты слизистой тонкого кишечника;
- нарушение оттока лимфы (лимфаденит, лимфангиэктазия, болезнь Уиппла).

Нарушение переваривания углеводов связано с дефицитом мальтазы, сахаразы, лактазы, изомальтазы или трегалазы: нерасщепившиеся дисахариды в нижних отделах кишечника подвергаются бактериальному брожению с образованием органических кислот, раздражающих стенку кишечника и за счет осмотического эффекта повышающих отток жидкости в просвет кишечника (метеоризм, диарея, колика).

Наиболее частый дефект – дефицит лактазы. Первичный генетически обусловленный дефект встречается в Восточной Азии, Южной Америке, Африке (в 100%

у негров Банту) и у смешанного населения Сингапура. Вторичная непереносимость лактазы наблюдается при спру, болезни Уиппла, язвенном колите и региональном илеите (болезнь Крона).

Исследование функции тонкого кишечника

Дуоденальный сок получают с помощью дуоденального зондирования. Он имеет слегка щелочную реакцию (7,6), количество – около 20 мл, серовато-жемчужного цвета, прозрачен, умеренно вязок, желчь обычно отсутствует.

Кишечный сок прозрачен, с легкой опалесценцией, янтарного цвета, в верхних отделах тонкой кишки pH 7,6, ниже 7,0-6,8. Микрофлора бедна.

Пробы на толерантность используются при подозрении на наличие врожденной или приобретенной непереносимости дисахаридов в связи с дефицитом соответствующих энзимов. Перед нагрузкой – голодание в течение 46 ч, затем через дуоденальный зонд (до 2 лет) и орально (старше 2 лет) вводят лактозу или сахарозу (до 2 г/кг), мальтозу – 1 г/кг в виде 10%-го раствора. Содержание глюкозы в крови определяют натощак, через 10, 20, 30, 60, 90 и 120 мин после нагрузки. Кроме того, следят за pH испражнений, наличием в них редуцирующих веществ (до 8 ч после нагрузки).

У здорового ребенка максимальный прирост гликемии (на 1,66 ммоль/л), наступает через 30 мин после введения. При недостаточности дисахаридаз – подъем менее, чем на 1,11 ммоль /л и плоская гликемическая кривая. В то же время при назначении глюкозы (сахарная нагрузка) гликемическая кривая обычная. Диарея, сопровождающая нагрузку при непереносимости дисахарида, характеризуется кислым значением pH испражнений.

Чтобы отличить врожденную непереносимость от приобретенной, следует провести нагрузку D-ксилозой.

Нагрузка D-ксилозой (определение D-ксилозы в моче после оральной нагрузки) характеризует абсорбционную способность слизистой тонкой кишки: утром натощак ребенку дают принять D-ксилозу (0,5 г/кг в 5-10%-ом водном растворе, лучше через зонд в двенадцатиперстную кишку, дать запить 100-250 мл воды). Через несколько часов возможен умеренный понос. Мочу собирают в течение 5 ч после приема ксилозы, устанавливая общее количество и содержание в ней ксилозы (5-часовая экскреция).

Средняя часовая экскреция в процентах к принятому количеству: до 6 мес – 11-30%, 6-12 мес – 20-32, 1-3 года – 20-42, 3-10 лет – 25-45, старше 10 – 25-50%. Средняя для взрослых – 24-32,7%.

Проба нормальна при язвенном колите, болезни Крона, заболеваниях печени, кишечной лимфангиэктазии, дисахаридазной недостаточности, экзокринной недостаточности панкреас, изолированном врожденном отсутствии липазы. Результаты пробы снижены при заболеваниях с поражением слизистой верхне-

го отдела тонкого кишечника, сопровождающих целиакию, идиопатическую стеаторею, регионарный энтерит, распространяющийся на верхний отдел, синдром резецированной тонкой кишки, голодание.

Нормальная экскреция ксилозы при непереносимости дисахаридов – признак того, что заболевание врожденное.

Нормальные значения: содержание жирных кислот в испражнениях – до 20 ммоль/24 ч, превышение этой величины – стеаторея; азотсодержащие вещества – до 3 г азота/24 ч, повышенное выделение азота («азоторея») – признак недостаточности экзопанкреас и других нарушений всасывания.

Внешнесекреторный отдел поджелудочной железы (экзопанкреас)

Экзопанкреас участвует в деградации поступающих с пищей белков, углеводов и липидов, обеспечивая образование и выброс в двенадцатиперстную кишку трипсиногена, химотрипсиногена, α -амилазы, проэластазы, прокарбоксипептидазы, профосфолипазы и липазы, дезоксирибонуклеазы и рибонуклеазы. Кроме того, железа участвует в защите слизистой тонкого кишечника и поддержании кислотно-щелочного состояния ее содержимого. Эта функция экзопанкреас реализуется за счет выделения с панкреатическим соком мукопротеинов, гидрокарбонатов и других ионов.

Панкреатическая секреция контролируется адренэргическими и вагусными влияниями, зависит также от уровня кишечинальных гормонов, продукция которых, в свою очередь, зависит от воздействий соляной кислоты, аминокислот или продуктов расщепления липидов. К числу кишечинальных гормонов, контролирующих панкреатическую секрецию, относятся секретин и панкреозимин (холецистокинин).

Секретин – полипептид (молекула содержит 27 аминокислотных остатков), стимулирующий через цАМФ-зависимую цепь карбоангидразу центроацинальных клеток и клеток выводных протоков панкреас, что ведет к ускорению продукции гидрокарбоната. В биосинтезе гидрокарбоната используется углекислота, образующаяся за счет метаболических процессов в ткани панкреас (~20%) и транспортируемая кровью (до 80%).

Панкреозим (холецистокинин) – полипептид, молекула которого содержит 33 аминокислотных остатка – стимулирует сокращение желчного пузыря, секрецию желчи и синтез ферментов панкреас.

Отметим, что образование ферментов осуществляется в виде не активных предшественников, в таком же виде они поступают в кишечник. Их активация происходит в просвете 12-перстной кишки и в нижележащих отделах тонкого кишечника с помощью энтеропептидазы (ранее энтерокиназа) и аутокаталитически (трипсин, химотрипсин), а также при участии желчных кислот (липазы).

Лабораторная диагностика

Прямые приемы: определение количества панкреатических ферментов в сыворотке крови (трипсин, липаза, амилаза, трансаминазы), то же – в дуоденальном содержимом и крови с применением стимуляторов: определение амилазы в моче и проба Лунда.

Косвенные методы: определение массы кала: макроскопическое и биохимическое исследование кала, количественное определение липидов в кале и ПАБК-тест.

Ферменты сыворотки крови. При остром панкреатите, панкреатонекрозе и обострении хронического панкреатита в крови кратковременно повышается содержание α -амилазы. В моче (в суточной порции) оно остается высоким достаточно длительное время. При панкреатитах или новообразованиях панкреас довольно рано повышается α -амилазная активность в асцитической жидкости или в плевральном выпоте.

Изменения активности *сывороточной липазы* диагностически более значимы (повышение в 5 раз против нормы), чем α -амилазы. При остром или хроническом заболеваниях панкреас активность сывороточной липазы остается высокой и тогда, когда активность амилазы уже нормализуется.

Степень изменений ферментативной активности пропорциональна степени повреждения ткани железы, однако при тотальном некрозе активность энзимов падает.

Нередко заболевания панкреас протекают с нарушением оттока желчи. Признаками этого являются рост активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови, γ -глутамилтранспептидазы, аланинаминопептидазы, а также гиперхолестеринемия, гиперфосфатидемия и билирубинемия.

Проба Лунда. После нагрузки завтраком (18 г растительного масла, 15 г казеина, 40 г глюкозы и 300 мл воды) вводят зонд в двенадцатиперстную кишку и определя-

ют пик концентрации трипсина. Отклонения пика от нормы могут указывать на наличие панкреатита. Проба малоспецифична, так как отклонения могут наблюдаться и при многих других состояниях (цирроз, механическая желтуха, язвенная болезнь желудка).

Активность химотрипсина в кале и интрадуоденальном содержимом коррелируют между собой – снижение происходит при недостаточности панкреас.

Количественное определение липидов в кале выявляет (при учете количества поступивших с пищей жиров) прирост их содержания при панкреатической недостаточности (в норме потери липида с калом составляют 20% от принятого с пищей количества).

ПАБК-тест (тест Митчелла) основан на том, что химотрипсин селективно отщепляет *p*-аминобензойную кислоту (ПАБК) от принятой внутрь соли *N*-бензоил- α -тирозил-*p*-аминобензойной кислоты. ПАБК всасывается, конъюгируется в печени и выделяется с мочой. При недостаточном выделении трипсина (панкреатическая недостаточность) снижается интенсивность экскреции ПАБК с мочой. Ложноположительные результаты могут быть при мальабсорбции, гепатитах и циррозах печени, а также при приеме лекарственных веществ, содержащих ароматические амины.

Нормальные значения

- α -амилаза сыворотки крови – 12-32 г/(ч.л);
- α -амилаза мочи – 1 200 усл. ед./ч;
- α -амилаза в дуоденальном содержимом – 6-16 кг (ч.л);
- липаза сыворотки крови – 0,4-30,1 мкмоль/(ч.л);
- трипсин сыворотки крови – 60-240 ммоль/(ч.л);
- трипсин в дуоденальном содержимом – 3-30 ммоль/л.

Печень – орган пищеварительного тракта – рассматривается в следующей главе как имеющий отношение не только к пищеварению.

Центральное место печени в метаболизме определяется ее положением как органа, сопрягающего портальное и общее кровообращение, ее тесной связью с плазмой крови, осуществляемой за счет выделения в кровотоки и извлечения из него функционально значимых соединений. Частные функции печени в метаболизме таковы:

- синтез протеинов плазмы, в частности, факторов свертывания, и аминокислот;
- синтез гликогена, гликогенолиз, глюконеогенез, метаболизм галактозы;
- синтез фосфатидов, триглицеридов, холестерина, ЛПОНП и ЛПНП;
- катаболизм порфиринов;
- образование мочевины и креатина;
- образование и обезвреживание билирубина, образование желчных кислот и желчи;
- обезвреживание (детоксикация) и выведение эндогенных и чужеродных токсических веществ (билирубина, стероидных гормонов, лекарственных веществ и красителей) путем образования конъюгатов с глюкуроновой кислотой, глутатионом или цистеином.
- образование мочевины, как синтез, ведущий к детоксикации аммиака.

Основные патологические состояния, сопровождающиеся нарушением функции печени

Острый вирусный гепатит развивается при инфицировании вирусом А (эпидемический инфекционный гепатит) и вирусом В (сывороточный гепатит): поражение субклеточных структур и некрозы печеночных клеток, нарушение печеночного кровообращения, сопровождающиеся высвобождением печеночных энзимов, желтухой, гиперплазией эндоплазматического ретикулума, пролиферацией синусоидальных и мезенхимальных клеток. Часть случаев заболевания (30-50%) протекает без желтухи.

Лабораторные данные.

1. В сыворотке крови значительно повышается активность гиалоплазматических энзимов – глутамат-пи-

руватттрансаминазы (она же аланинаминотрансфераза – АЛТ) (К.Ф.2.6.1.2), глутамат-оксалоацетат-трансаминазы АСТ (К.Ф.2.6.1.1) и лейцинаминопептидазы (К.Ф.3.4.11.1).

Коэффициент Де Ритис (отношение активности глутамат-оксалоацетаттрансаминазы к активности глутамат-пируватттрансаминазы) приближается к 1,0 или становится ниже.

Нормализация активности трансаминаз при гепатите А наступает чаще всего через 3 недели, при гепатите В повышение более длительное.

Чувствительным критерием выздоровления при гепатите является нормализация g-глутамилтранспептидазы, активность которой наряду с активностью аланинаминотранспептидаз и щелочной фосфатазы повышается при холестазах. Снижается содержание эфиров холестерина.

При некрозе печеночных клеток повышается в сыворотке крови активность митохондриальных ферментов – глутаматдегидрогеназы (К.Ф. 1 .4. 1 .2) и глутамат-оксалоацетаттрансаминазы.

Особенно высока трансаминазная активность при токсических поражениях печени.

2. Желчные пигменты. При безжелтушном течении заболевания гипербилирубинемия и билирубинурия отсутствуют. Проба на уробилиноген в моче часто позитивна в ранние сроки заболевания, а на высоте развития процесса становится отрицательной.
3. Уровень сывороточного альбумина падает вследствие снижения белоксинтезирующей функции, содержание иммуноглобулинов (М, а позднее и G) возрастает (признак активации мезенхимальной ткани). На электрофореграмме белков сыворотки это проявляется приростом фракции γ-глобулинов.
4. Часто наблюдаются гиперфосфатидемия и гипертриглицеридемия.
5. Содержание протромбина (фактор II), Ас-глобулина (фактор V) и антигемофильного глобулина А (фактор VIII) падает, что представляется частным проявлением нарушения белоксинтезирующей функции печени. В простейшем варианте можно выявить удлинение протромбинового времени.

6. Бромсульфалеиновая проба используется только для оценки функционального состояния печени в период выздоровления после гепатита.
7. Дифференцировать гепатиты А и В можно предположительно, определяя присутствие антигена липопротеидного компонента возбудителя гепатита В. Позитивные реакции обнаруживаются через 30-40 дней после инфицирования. Обнаружение антигена гепатита В имеет значение для выявления скрытой инфекции и для контроля за донорами.

Хронический персистирующий гепатит (межлочечная форма): характерная особенность – фиброз и клеточная инфильтрация расширенных портальных полей, в период обострений – холестаз и деструктивные изменения гепатоцитов.

Лабораторные данные: патологический бромсульфалеиновый тест, при активации процесса, рост активности трансаминаз (АЛТ и АСТ) и содержания билирубина в сыворотке крови.

Хронический персистирующий гепатит (паренхиматозная форма, хронический агрессивный гепатит). Клеточные инфильтраты из портальных полей проникают в прилежащие участки паренхимы, происходит альтерация паренхимы по типу ступенчатого некроза (piecemeal necrosis). Активный фиброгенез приводит не только к избыточному фиброзу портальных полей, но и к развитию базальной мембраны по ходу внутрипеченочных синусоидов. В итоге нарушается микроциркуляция и усугубляется функциональная недостаточность печени.

Лабораторные данные: высокая активность глутамат-пируваттрансаминазы (АЛТ), глутамат-оксалоацетаттрансаминазы (АСТ) и γ -глутамилтранспептидазы. Повышается содержание γ -глобулинов (за счет IgG). Выявляется патологическая бромсульфалеиновая проба, обнаруживаются антитела к фракции ядер, митохондрий, к клеткам гладкой мускулатуры. Нередко выявляется В-антиген гепатита, так как вирус В является частой причиной этой формы гепатита, к развитию которой может вести также и длительное применение с лечебной целью метатрексата.

В сложных для диагностики случаях решающее значение имеет гистоморфологическое исследование пунктатов печени.

Жировое перерождение печени – отложение триглицеридов в печеночной паренхиме в количестве, превышающем нормальное, которое составляет 2-4% в пересчете на массу влажной ткани. Стадия I протекает без реакции со стороны мезенхимальной ткани, стадия II с развитием мезенхимальной реакции и стадия III с циррозом на фоне избыточного накопления липидов.

Этиологическими факторами являются алкоголизм, сахарный диабет, избыточный вес, первичная гипертриглицеридемия типа IV и V, подагра, хроническая кислородная недостаточность (анемия, сердечная недостаточность, легочное сердце) и интоксикации.

Лабораторные данные: чувствительный индикатор жирового перерождения – бромсульфалеиновый тест, далее рост активности сорбитдегидрогеназы или глутаматдегидрогеназы (уже на стадии I), повышенные значения активности глутамат-оксалоацетаттрансаминазы (АСТ) и глутамат-пируваттрансаминазы (АЛТ) – на стадии II. Позднее выявляется нарушение всех функциональных проб.

Алкогольное жировое перерождение печени сопровождается заметным повышением активности γ -глутамилтранспептидазы и гиперхолестеролемией. Как правило, наблюдается патологический тест толерантности к глюкозе.

Циррозы печени. Хронический воспалительный процесс ведет к разрастанию соединительной ткани печени, вытесняющей функциональную. Повышается активность ретикулоэндотелиальной системы. За счет повышения давления в системе портальной вены при декомпенсированном циррозе печени возникает асцит, развивается гипоальбуминемия, замедляется инактивация альдостерона (относительный гиперальдостеронизм). Увеличивается содержание аммиака в большом круге кровообращения за счет усиленного функционирования portoкавального шунта. Увеличение селезенки сопровождается тромбоцитопенией и гранулоцитопенией.

Этиофакторами являются вирусный гепатит, злоупотребление алкоголем, избыточное накопление в ткани печени липидов, железа, меди и гликогена, а также внутрипеченочный холестаз (первичный билиарный цирроз).

Лабораторные данные: интенсивность изменений, выявляемых лабораторно, зависит от продолжительности заболевания и от степени поражения функциональной ткани печени. Наиболее характерны развитие гипоальбуминемии, гиперглобулинемия (γ -фракция), патологический бромсульфалеиновый тест и тест с нагрузкой галактозой.

При компенсированном циррозе активность трансаминаз не повышается. При декомпенсации растет уровень аммиака в крови, что указывает на наличие шунта.

У некоторого числа больных (около 12%) с циррозом печени наблюдается гепатогенный сахарный диабет.

Тяжелому циррозу печени сопутствуют нарушения свертываемости крови.

Первичный билиарный цирроз – аутоиммунное заболевание. Лимфоцитарная и плазмоцитарная инфильтрация портальных и септальных желчных протоков с последующей пролиферацией приводит к обтурации и внутрипеченочному холестазу.

Лабораторные данные: подъем активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови, активности глутамат-оксалоацетаттрансаминазы (АСТ) и глутамат-пируваттрансаминазы (АЛТ), а также глутаматдегидрогеназы, повышенное содержание фосфолипидов. Отчетливая билирубинемия наблюдается лишь на поздних стадиях заболевания.

Безусловным подтверждением диагноза является обнаружение антител против митохондриальных мембран.

Обтурация желчевыводящих путей. Внепеченочный холестаз может обуславливаться камнями, опухолями, хроническим воспалительным процессом (отек или пролиферация, ведущие к сдавлению). Внутрипеченочный холестаз развивается при гепатитах, жировом перерождении печени, циррозах, медикаментозном или первичном билиарном циррозе.

Лабораторные данные. Рост активности щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы и аланинаминопептидазы. Появляется атипичный липопротеин X (специфический признак холестаза), который выявляется с помощью иммунологического и электрофоретического разделения гепаринкальциевого преципитата сыворотки. Гиперхолестеролемиа, гиперфосфатидемиа, билирубинемия и билирубинурия. Нередко в связи с сопутствующим панкреатитом повышается в сыворотке активность α -амилазы и липазы.

Первичный рак печени. Предрасполагающие факторы: злоупотребление алкоголем, циррозы печени, воздействие органических веществ (нитрозамины, ароматические амины) или микотоксинов (афлатоксин).

Лабораторные данные: обнаружение α -фетопротейна, нередко положительные пробы на В-антиген гепатита. При карциноме желчевыводящих путей активность фетопротейна не повышается.

Метастазы в печень происходят из опухолей желчевыводящих путей, поджелудочной железы, желудка, кишечника, бронхов, грудной железы или матки. Выявление метастазов в печень имеет большое значение для принятия решения о целесообразности хирургического вмешательства.

Лабораторные данные: часто патологическая задержка бромсульфалеина, высокая активность щелочной фосфатазы, билирубин не изменен или слегка повышен.

Изменения активности ферментов сыворотки зависят от скорости роста, локализации и размеров метастазов. Индикаторами служат рост активности (наряду со щелочной фосфатазой) глутамат-оксалоацетаттрансаминазы (АСТ), глутамат-пируваттрансаминазы (АЛТ), глутаматдегидрогеназы и γ -глутамилтранспептидазы. Источник энзимов – перинеопластическая ткань.

Нормальные показатели

Энзимы сыворотки:

- **глутаматоксалоацетаттрансаминаза (АСТ)** – 0,1-0,45 мкмоль/(ч. мл) (определение по Райтману-Френкелю);
- **глутаматпируваттрансаминаза (АЛТ)** 0,1-0,68 мкмоль/(ч.мл) (метод Райтмана-Френкеля;
- **γ -глутамилтранспептидаза** – 250-1767 нмоль/(с. л) (мужчины) и 167-1100 нмоль/(с. л) (женщины), при определении унифицированным методом;

- **щелочная фосфатаза** – 278-830 нмоль/(с. л) (унифицированный метод по гидролизу р-нитрофенилфосфата);
- **глутаматдегидрогеназа** – 3,48-21 мкмоль/(ч. л), определение при 25° С;
- **ацетилхолинэстераза** (К.Ф. 3.1.1.7), определяемая унифицированным методом по гидролизу ацетилхолинхлорида, – 45-95 мкмоль/(с.мл) или 160-340 мкмоль/(ч. мл);
- **лейцинаминопептидаза** – 33-100 нмоль/(с.мл), измерения при 37° С;
- **альдолаза:** общая активность – 0,5-4,0 Е/л (оптический тест при 25° С), 2,0-6,0 Е/л (тест с красителем при 37° С). На долю типа А приходится 57-86%.

Желчные пигменты.

Билирубин. По данным унифицированного метода (L.Jendrassik e.a.) сыворотка крови содержит от 8,5 до 20,5 мкмоль/л общего билирубина, из которого 75% приходится на долю свободного (непрямо реагирующего). Моча по данным унифицированного метода (проба Розина) в условиях нормы билирубина не содержит – он появляется при паренхиматозных и обтурационных желтухах.

Аммиак – до 29 мкмоль/л крови (ионообменный метод). После оральной нагрузки (3 г хлористого аммония) через 45-90 мин концентрация аммиака в крови повышается не более, чем на 80-90%. При наличии цирроза печени или портакавального анастомоза в эти сроки концентрация аммиака возрастает на 100-200% от нормы.

Альбумин (унифицированный метод с бромкрезоловым синим). Норма 35-50 г/л сыворотки крови. Гипоальбуминемия наблюдается при выраженных нарушениях функции печени.

Тимоловая проба (унифицированный метод). Нормальные величины от 0 до 4 ед. Положительна (свыше 4 ед.) при поражении печени, нередко еще до появления желтухи (степень помутнения сыворотки в присутствии раствора тимола).

Сулемовая проба (выражается количеством миллилитров 0,1%-го раствора сулемы, добавленного к 0,5 мл сыворотки до появления стойкого помутнения). Норма – 1,6-2,2 мл раствора сулемы. Положительной бывает при циррозе, токсических поражениях печени, силикозе.

Проба Вельтмана (выражается количеством миллилитров 0,5%-го раствора хлористого кальция, добавляемого к разбавленной сыворотке до выпадения хлопьев при нагревании). Норма – 0,4-0,5 мл. Положительна (т. е. осадок образуется при добавлении меньших количеств раствора хлорида) при паренхиматозном поражении печени, малярии.

Нагрузка галактозой. Этот углевод превращается в глюкозу почти исключительно в печени. При заболеваниях способность печени трансформировать галактозу падает. Пациент получает 40 г галактозы в 250 мл воды орально. Пробы крови берут через 45 и 90 мин. Концентрация галактозы в крови у здоровых людей составляет

через 90 мин после нагрузки меньше 1,39 ммоль/л (25 мг%), через 45 мин – меньше 0,84 ммоль/л (15 мг%). Приведенные величины характеризуют уровень галактозы при ненарушенном всасывании ее в кишечнике.

Выделение галактозы с мочой в норме продолжается около 3 ч. Если за этот период выделяется более 34 г галактозы, можно думать о нарушении функции печени.

При наличии поносов или нарушении всасывания нагрузка проводится путем внутривенного введения галактозы (1 мл 10%-го раствора на 1 кг массы тела ребенка – именно у детей приходится прибегать к этому приему).

В норме галактоза исчезает из крови за 75 мин, у больных гепатитом или обострившимся циррозом часто (97% наблюдений) через 75 мин находят 20 мг% галактозы и более.

Бромсульфалеиновая проба. Бромсульфалеин (БСФ) экскретируется в желчные капилляры подобно билирубину в свободной и этерифицированной формах. В вену инъецируют 0,5%-й раствор БСФ (5 мг/кг массы тела). Теоретически начальная концентрация препарата в крови составляет 10 мг%. Через 45 мин после инъекции берут пробу крови и сопоставляют концентрацию БСФ в ней с начальной. В норме оставшееся количество не должно превышать 5% от нее (если начальная 10 мг%, то через 45 мин она должна быть равной 0,5 мг% и менее).

Результаты теста зависят от состояния гепатоцитов, от кровоснабжения печени и от состояния секреции желчи. Следует также иметь в виду, что после введения контрастных средств, контрацептивов, морфина значения теста могут оказаться повышенными.

Желчные пигменты

Билирубин – продукт распада гемоглобина и других гемопротеидов, таких, как цитохромы, миоглобин, каталаза, пероксидазы. Образуется ежедневно в количестве 0,25-0,35 г.

Высвободившийся из эритроцитов гемоглобин транспортируется при участии гаптоглобина в селезенку, печень, костный мозг. Здесь гем окисляется с помощью микросомальной гемоксигеназы в зелено-голубой биливердин. Тот, в свою очередь, при участии цитоплазматической биливердинредуктазы превращается в билирубин.

Последовательность процессов образования билирубина представлена на рис. 1.

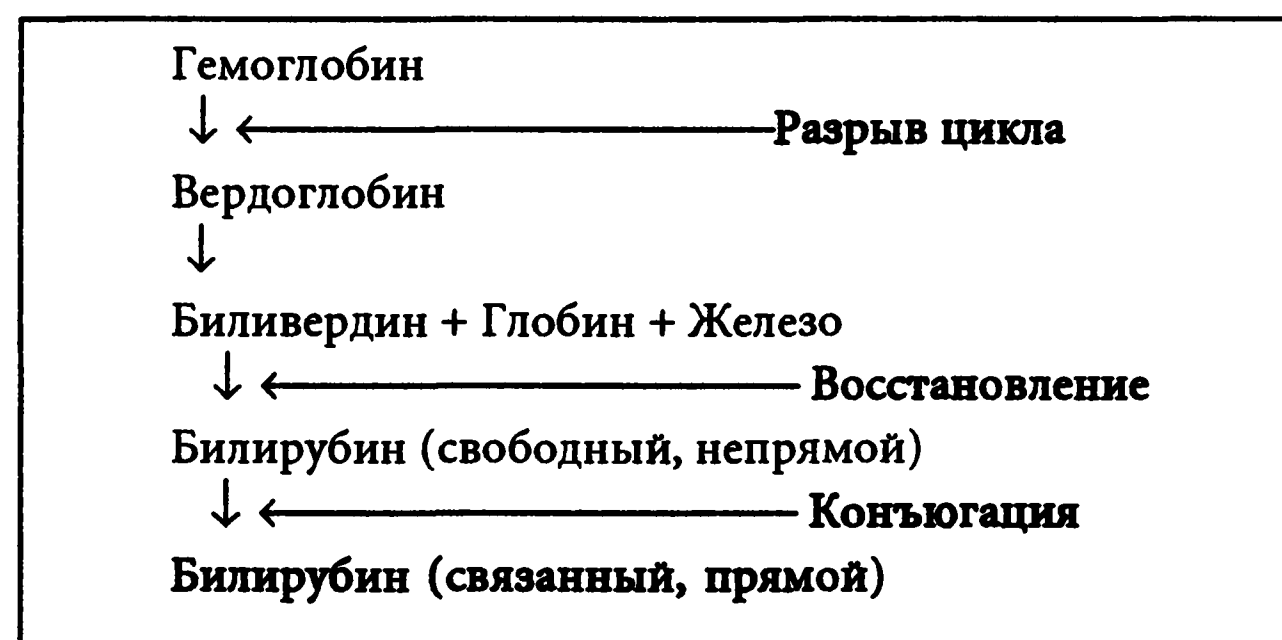


Рис. 1. Схема образования билирубина

Свободный (несвязанный) билирубин жирорастворим; накапливаясь внутри клетки, вызывает ее повреждение. Сывороточный билирубин состоит на 80% из неэстерифицированного (неконъюгированного, или непрямого), который транспортируется преимущественно в виде комплекса с альбумином, частично в виде альбуминфосфатидного комплекса, и в меньшем количестве – в комплексах с металлами, аминокислотами, пептидами и другими малыми молекулами. Плодные воды содержат почти исключительно неэстерифицированный билирубин, связанный с альбумином.

В паренхиме печени билирубин этерифицируется при участии УДФ-глюкуронилтрансферазы в моно- и диглюкурониды (конъюгированный или прямой билирубин). Билирубин может образовывать моно- и дисульфатные производные.

Превращения билирубинглюкуронидов (связанного билирубина). Билирубинглюкурониды выделяются гепатоцитами в желчные ходы и в составе желчи поступают в двенадцатиперстную кишку, где под действием кишечной микрофлоры и последовательных реакций восстановления через мезобилирубин преобразуются в мезобилиноген. Часть мезобилиногена удаляется с каловыми массами в виде стеркобилиногена, который окисляется кислородом воздуха в стеркобилин. Остальной мезобилиноген отчасти всасывается, попадая в общий кровоток, и выделяется с мочой (уробилиноген); отчасти всасывается в капилляры системы воротной вены, извлекается гепатоцитами, секретируется в желчные ходы, где в составе желчи расщепляется на дипиррольные соединения – пропентбиопент и мезобилилейкан (рис. 2).

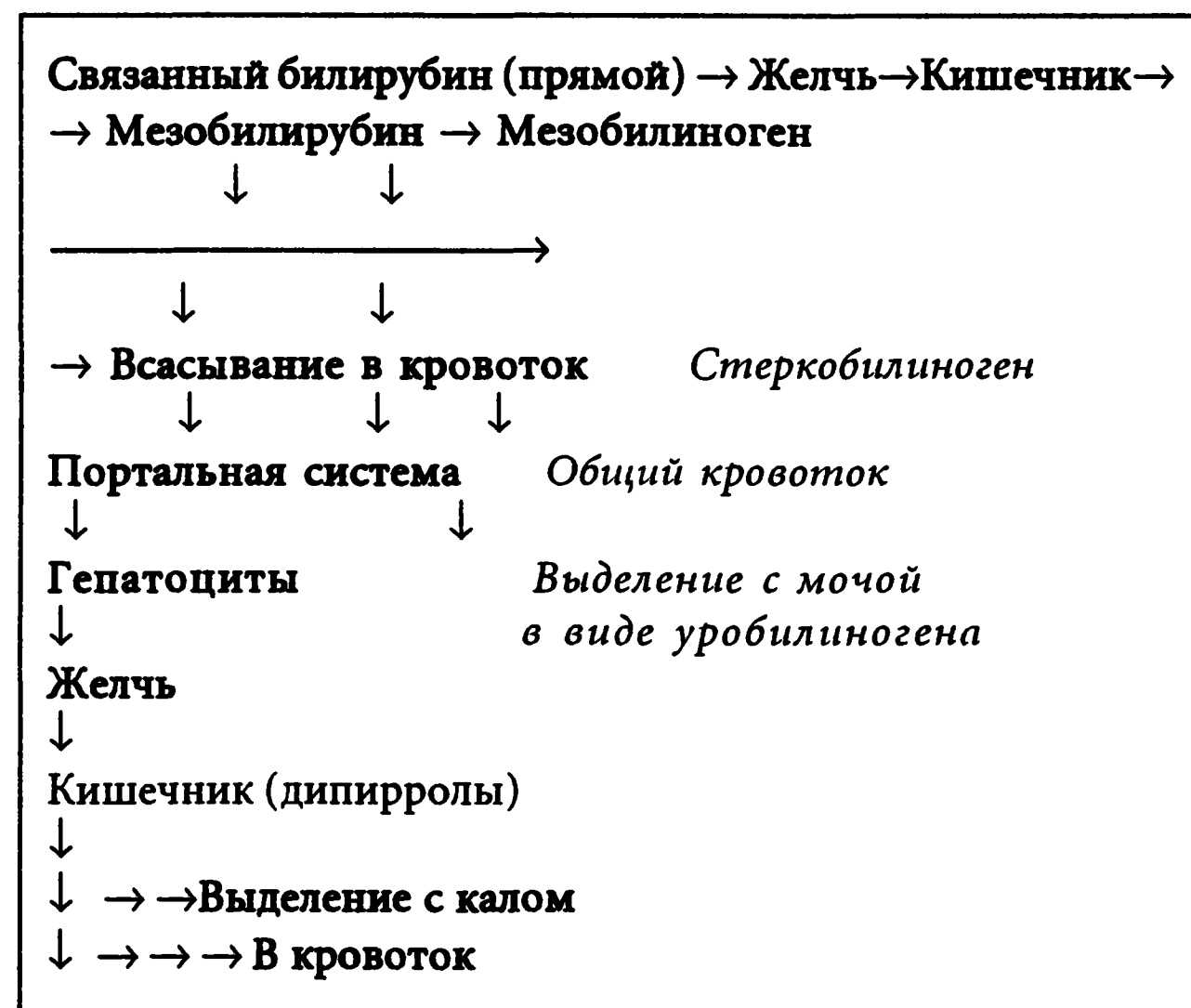


Рис. 2. Схема превращений связанного билирубина: жирным выделены превращения мезобилиногена после реабсорбции в кишечнике и проникновения в портальную систему, курсивом – проникшего в общий кровоток, обычным шрифтом – перемещающегося по пищеварительному тракту

Желтуха

Избыток билирубина в крови может вести к связыванию его эластическими волокнами кожи и конъюнктивы, что проявляется желтушным окрашиванием.

1. *Надпеченочная желтуха:* обусловлена ускоренным образованием билирубина в результате гемолиза (следствие врожденного сфероцитоза, врожденного дефицита глюкозофосфатдегидрогеназы).

Лабораторно: повышено содержание свободного и общего билирубина в сыворотке крови. Билирубин в моче не обнаруживается.

2. *Печеночные желтухи:*

а)нарушено извлечение билирубина печеночными клетками, его конъюгирование и выведение (гепатиты, токсические поражения печени, циррозы печени);

б) дефект УДФ-глюкуронилтрансферазы (синдром Криглер-Найяра) – генетически обусловленный дефект в виде преходящей недостаточности энзима у новорожденных (тип I – полное отсутствие

энзима, тип II – энзимodefект частично купируется барбитуратами, в частности, фенобарбиталом – синдром Люцей-Дрискола);

в) нарушены элиминация и транспорт билирубина печеночной клеткой – синдром Джильберта (желтуха ювенильная интермиттирующая Мейленграхта);

г) нарушено выведение конъюгированного билирубина (синдром Дубина-Джонсона, или Ротор-синдром).

Лабораторные данные: в случаях а) – в) повышается содержание общего билирубина за счет свободного (непрямого), в последнем случае наряду с этим повышается содержание связанного (прямого) билирубина. Билирубинурия наблюдается при всех рассматриваемых формах патологии.

3. *Подпеченочные желтухи* проявляются как внутри-так и подпеченочным холестазом.

Лабораторно: связанный билирубин и общий билирубин в сыворотке крови повышены, наблюдается билирубинурия (табл. 1).

Таблица 1

Клинико-биохимическая характеристика желтух			
Показатели	Вид желтухи		
	механическая	острый гепатит	гемолитическая
Свободный билирубин крови	Не изменен	Незначительно повышен	Резко повышен
Связанный билирубин крови	Резко повышен	Значительно повышен	Незначительно повышен
Билирубин мочи	Значительно повышен	Незначительно повышен	Не изменен
Уробилин мочи	Не изменен или снижен	Значительно повышен	Резко повышен
Стеркобилин кала	Снижен	Не изменен или снижен	Резко повышен
Органоспецифические энзимы	Умеренное повышение	Резкое повышение на ранних стадиях	Нет изменений
Функции печени	Изменены – на поздних стадиях	Патологически изменены	Нормальны

Иммунопатогенез хронических гастритов

Хронический гастрит В, ассоциированный с *H. pylori*.

H. pylori в настоящее время является основным этиологическим фактором развития гастродуоденальной патологии.

С геликобактериозом ассоциировано 70-80% гастритов, более 70% случаев язвенной болезни желудка, около 100% язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, 85% раковых заболеваний желудка. В связи с этим патогенез гастродуоденальной патологии – это в подавляющем большинстве случаев патогенез геликобактерной инфекции.

В изучении иммунопатогенеза и разработке терапевтических воздействий при инфекциях, передающихся через слизистые барьеры, необходимо ориентироваться прежде всего на состояние местного иммунитета системы слизистых оболочек.

H. pylori считают неинвазивным микроорганизмом. Он не проникает дальше собственной пластины слизистой оболочки желудка. Одним из основных факторов иммунной защиты слизистых при геликобактериозе является секреторный Ig A (Ig A). Он препятствует адгезии микроорганизмов и их токсинов на эпителии и этим блокирует их проникновение в более глубокие слои и внутреннюю среду организма. Тем не менее, агрессивные штаммы *H. pylori* выработали механизмы преодоления этой защиты. При колонизации ими слизистой оболочки желудка резко возрастает проницаемость эпителиального барьера и водорастворимые антигены (ЛПС, уреазы и др. белки), попавшие в кровь, инициируют гуморальный иммунный ответ. Сывороточные антитела выявляются в большинстве серологических реакций (агглютинации, РСК, РНГА, ИФА, иммуноблотинг). Серопозитивность документирует факт инфицирования, однако убедительных доказательств протективного действия антител пока не получено.

Острая инфекция *H. pylori* сопровождается и клеточным иммунным ответом, но он преимущественно местный. Уреазы *H. pylori* обладают и иммуногенными свойствами. Одна из субъединиц фермента (Ure B) является мощным хемотаксическим фактором для моноцитов и нейтрофилов, которые, в свою очередь, сти-

мулируют продукцию цитокинов, образование свободных радикалов кислорода и окиси азота. Геликобактеры непосредственно активируют секрецию желудочными эпителиоцитами интерлейкина 8 (ИЛ-8), который является мощным хемоаттрактантом для нейтрофильных лейкоцитов. Этот цитокин вызывает миграцию нейтрофилов к месту инфекции и является, таким образом, причиной массивного скопления иммунных клеток в фазе активной инфекции. Происходит инфильтрация слизистой оболочки желудка фагоцитами (нейтрофилами и макрофагами), которые поглощают часть геликобактеров. Вследствие этого макрофаг выделяет медиаторы иммунного ответа – провоспалительные цитокины (ИЛ-1, фактор некроза опухоли – ФНО), цитокиназы. Воздействие их на систему «простагландинсинтетаза – простагландины» способствует усилению воспалительной реакции. Активированные макрофаги могут выделять ИЛ-12, который существенно усиливает высвобождение интерферона гамма (ИНФ-γ) натуральными киллерами (NK).

NK-клетки играют важную роль в ранней реакции организма хозяина на инфекцию *H. pylori*, направляя Т-клеточную реакцию по провоспалительному Th₁-типу.

Если начальная фаза иммунного ответа на *H. pylori* характеризуется значительной аккумуляцией нейтрофилов, приводящей к резкому увеличению проницаемости эпителия, то хронизация воспаления ассоциируется с мононуклеарной и лимфоцитарной инфильтрацией, которая казалась бы должна отражать местный иммунный ответ. Однако элиминации *H. pylori* не происходит. Мононуклеарная инфильтрация может служить основой прогрессирования воспаления и персистенции возбудителя.

H. pylori способны не только уклоняться от действия факторов иммунной защиты, но и использовать их в собственных интересах. Они могут длительно (дольше, чем другие виды бактерий) выживать внутриклеточно в фагоцитах при условии преобладания количества бактерий над фагоцитами. *H. pylori* обладает способностью продуцировать множество ферментов и использовать их для своего внутриклеточного выживания.

Геликобактеры способны также нарушать процесс выработки цитокинов макрофагами, что проявляется снижением реакции лимфоцитов. К тому же в ряду энтеропатогенных бактерий ЛПС *H. pylori* обладает наиболее низкой иммуногенностью, субминимальный антигенный стимул позволяет ему длительно взаимодействовать с иммунной системой слизистых, что обуславливает хронизацию геликобактериоза.

Таким образом, клеточный иммунитет, так же как и гуморальный, не осуществляет своей протективной роли. Мало того, не обладая защитными свойствами, гуморальные и клеточные факторы иммунитета могут становиться иммунопатологическими.

Различают 4 основных типа иммунопатологических реакций: атопический, аутоиммунный, иммунокомплексный и клеточно-опосредованный. Все они имеют место в патогенезе гастродуодальной патологии, хотя роль различных типов реакции неоднозначна.

Наличие у геликобактериоза мембранных антигенов, сходных с Lewis антигенами крови человека (антигенная мимикрия) не только позволяет возбудителю избежать влияния местного иммунитета, но и запускает механизмы «перекрестной иммунизации», т. е. реализуется аутоиммунный компонент в патогенезе геликобактер-ассоциированных заболеваний.

При геликобактериозе местно образуется и местно элиминируется значительное количество иммунных комплексов, содержащих ауто- и гетероантигены. Это придает иммунопатологической реакции своеобразную очаговость и поддерживает ее. Длительная антигенная стимуляция отражается так же в экспрессии DR антигенов HLA класса II нелимфоидными клетками, в первую очередь эндотелио- и эпителиоцитами, которые становятся при этом факультативными («непрофессиональными») антигенпрезентирующими клетками. Увеличение числа антигенпрезентирующих клеток – это один из обязательных этапов патогенеза аутоиммунного заболевания. «Непрофессиональные» антигенпредставляющие клетки не способны инициировать полноценный Т-клеточноопосредованный антигенспецифический ответ. В тоже время ему отводится роль усиления и поддержания тканевых воспалительных реакций.

Несмотря на то, что при геликобактериозе изучены и описаны в основном провоспалительные и вызывающие повреждение тканей желудка факторы, существуют механизмы, способные защитить организм от колонизации *H. pylori*. Они представляют комплексную систему, включающую:

- физический барьер: слой защитной слизи, эпителиальный слой, моторика;
- экзогенные воздействия: пищевые компоненты, антиоксиданты, медикаменты, избыточный рост микроорганизмов с протективными свойствами, например бактерии рода *Lactobacillus* и т. д;
- синтез простагландинов, обладающих цитопротективными свойствами;

- достаточный кровоток;
- секретируемые компоненты;
- клеточная регенерация;
- каскад комплемента;
- острофазовые белки, в частности С-реактивный белок, который помогает связыванию комплемента и антигенов;
- фагоцитоз: нейтрофилы, макрофаги;
- гуморальный (В-лимфоциты, антитела) и клеточно-обусловленный иммунитет (Т-лимфоциты, NK-клетки, цитокины).

Течение и исход заболевания определяется преобладанием либо агрессивных, либо защитных факторов.

Аутоиммунный гастрит (тип А) (эндогенный атрофический)

В настоящее время убедительно доказано, что атрофический гастрит является следствием аутоиммунного процесса. Для него характерно преобладание атрофии высокодифференцированных обкладочных и главных клеток в фундальных железах желудка и замещение их более примитивными слизеобразующими.

Непосредственной причиной развития атрофии без активной воспалительной реакции является выработка аутоантител к обкладочным клеткам, которые, связываясь с ними, повреждают фундальные железы, приводя к гибели высокодифференцированных клеток (иммунопатологические реакции II типа). Между содержанием антипариетальных антител, распространенностью гастрита и выраженностью атрофии слизистой оболочки имеется высокая степень корреляции. Если антитела вырабатываются не только к обкладочным клеткам, но и к внутреннему фактору Кастла, то блокируется его соединение с витамином В₁₂ и гастрит А сочетается с В₁₂-дефицитной анемией.

Для включения в патогенез иммунопатологического механизма необходима генетическая предрасположенность. Предполагают аутосомно-доминантный путь наследования. При этом любое, даже незначительное поражение слизистой оболочки, ведет к тому, что пораженные обкладочные клетки приобретают свойства антигена, на который образуются антитела. В дальнейшем антитела соединяются с нормальными обкладочными клетками, приводя их к гибели.

В результате атрофии слизистой оболочки желудка и гибели главных желез происходит стойкое снижение секреторной функции желудка, отличительной особенностью которой является резистентность к стимуляции.

Одной из возможных причин хронического гастрита А считают аллергию различного ряда, особенно пищевую. Видимо, в наше время крайне широкое использование населением непривычных импортных продуктов и напитков создает реальные предпосылки к резкому увеличению частоты аллергических гастритов.

У некоторых больных с язвенной болезнью на фоне начальных стадий хронической дуоденальной непрохо-

димости (неассоциированной геликобактериозом) определяется гиперглобулинемия Е, характерная для атопических реакций I типа.

Гастрит С (реактивный, химический)

В его развитии – по современным воззрениям – иммунологические механизмы мало значимы.

Эозинофильный гастрит

Этиология этого заболевания точно неизвестна, но нередкое сочетание его с атопическими заболеваниями (бронхиальной астмой; экземой) позволяет предположить участие в его патогенезе иммунопатологических реакций I типа.

Гранулематозный гастрит

Выявляется у больных с заболеваниями, опосредованными иммунопатологическими реакциями клеточного типа (IV тип по R. R. Coombs).

Язвенная болезнь

Язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки ассоциируется с геликобактериозом (*H. pylori* обнаруживается в 99,9% случаях); а также с активным гастритом и дуоденитом. Деструкцию слизистой оболочки вызывают S-образные формы возбудителя, способные образовывать цитотоксины – вакуолизирующие и CaGA – токсин, такой способностью обладает 50-60% штаммов *H. pylori*. Если же штамм *H. pylori* не способен продуцировать вакуолизирующий цитотоксин, то вероятность изъязвления ничтожно мала. Риск развития ЯБ у больных с гастритом и дуоденитом, вызванным *H. pylori*, в 50 раз больше, чем у лиц с нормальной слизистой оболочкой. В связи с этим язвенную болезнь и хронический гастрит (гастродуоденит) можно представить как единое в этиологическом и патогенетическом отношении заболевание. Для развития язвы необходимо также наличие генетической предрасположенности. К наследственным факторам, способствующим возникновению ЯБ, относят: повышенную агрессивность желудочного сока, врожденный дефицит фукомукопротеидов слизи, недостаточность SIgA и простагландинов, групповую принадлежность крови (лица с группой крови 0(I) и с положительным резус-фактором болеют чаще и тяжелее), носительство HLA-антигенов B5, B15, B35. Экзогенные воздействия – алиментарные погрешности, стресс, вредные привычки играют лишь вспомогательную роль, утяжеляют течение уже имеющегося заболевания.

В основе патогенеза ЯБ лежит нарушение равновесия между факторами агрессии и защиты. Возникновение заболевания возможно как при усилении агрессивных, так и при ослаблении протективных факторов. В формировании язвы 12-перстной кишки большее значение имеет усиление факторов агрессии, а при язве

желудка – ослабление факторов защиты. Высказанное относится не только к физическим и химическим, но и к иммунопатологическим факторам, описанным в разделе хронических гастритов. Локальность возникновения язвенного дефекта можно объяснить лишь с учетом сосудистого компонента – эрозии и язвы образуются на месте локальной ишемии, которая резко снижает резистентность слизистой оболочки. Ишемия может быть результатом кровоизлияния или тромбоза, в том числе формирования «белых» тромбов, образованных нейтрофилами. Тромбоз же возникает в очаге активного воспаления под влиянием некоторых медиаторов: фактора активации тромбоцитов (ФАТ), лейкотриена B₄, фактора некроза опухоли (ФНО). Эпителиальные клетки повреждаются нейтрофилами, протеазами и свободными радикалами кислорода, образующимися при воспалении. В области дна язвы обычно обнаруживают признаки васкулита, предполагается его иммунопатологический характер (типа феномена Артюса).

Имеются указания на участие в ульцерогенезе клеточно-опосредованных иммунопатологических реакций с образованием гранулемы либо мононуклеарной инфильтрации с формированием новых лимфатических фолликулов. Для этой реакции важным фактором является длительная презентация антигена со стимуляцией макрофагов, характерная для геликобактериоза. При высокой степени сенсибилизации или больших дозах антигена могут появиться массивные некрозы (иммунодеструкция).

У некоторых больных с язвенной болезнью на фоне начальных стадий хронической дуоденальной непроходимости определяется гиперглобулинемия Е, характерная для атопических реакций I типа. *H. pylori* тормозит эпителизацию образовавшихся при его участии дефектов слизистой оболочки, включая механизмы, препятствующие активной репарации слизистой, стимулируя апоптоз (программируемая гибель клеток).

В последние годы доказана роль цитокинов, особенно провоспалительных, в иммунопатогенезе и деструкции при язвенной болезни. На ранних сроках обострения ЯБ возрастает содержание ИФ-γ, ИЛ-1β, затем ИЛ-6, α-ФНО, на более поздних – ИЛ-4, в то время, как уровень ИФ-γ, ИЛ-1β, ИЛ-8, ИЛ-6 снижается. Стойкое продолжительное повышение содержания α-ФНО при относительно невысоком уровне ИЛ-4 прогностически неблагоприятно, так как свидетельствует о выраженной интенсивности воспалительных процессов, снижении иммунного ответа. Повышение содержания цитокинов – активацию цитокиновой системы – следует рассматривать как показатель активности, прогрессирования заболевания, вовлечения в патологический процесс иммунной системы, ее разбалансированности. Терапия язвенной болезни, сопровождающаяся снижением концентрации провоспалительных интерлейкинов в периферической крови, отражает положительную динамику заболевания и эффективность проводимого лечения.

Схематично иммунопатогенез ЯБ можно представить следующим образом: инфицирование ульцерогенными штаммами *H. pylori* → подавление местных защитных реакций → длительная персистенция возбудителя → гиперсенсibilизация организма в результате нарушения равновесия между скоростью поступления и элиминации антигена → включение Т-клеточно-опосредованных иммунных реакций и активация провоспалительных цитокинов → возникновение и активация воспалительной реакции → выделение медиаторов вос-

паления → местная сосудистая реакция (спазм, повышение проницаемости, тромбоз) → тканевая гипоксия → иммунодеструкция → формирование язвы → рубцевание.

Таким образом, основой развития язвенной болезни является превалирование процессов патогенеза над процессами саногенеза, что, в конечном итоге, способствует нарушению механизмов саморегуляции гастродуоденальной системы и формированию язвенного дефекта.

Определение

Рефлюкс-эзофагит или гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — это спонтанное, регулярно повторяющееся забрасывание в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода и появлению характерных симптомов (изжога, ретростернальные боли, дисфагия).

Говоря о ГЭРБ, необходимо подчеркнуть следующее:

- у практически здоровых людей наблюдаются забросы желудочного содержимого в пищевод;
- достаточно продолжительное закисление дистального отдела пищевода может не сопровождаться клиническими симптомами и морфологическими признаками эзофагита;
- нередко при выраженных симптомах ГЭРБ отсутствуют воспалительные изменения в пищеводе.

Эпидемиология

Истинная распространенность заболевания мало изучена, что связано с большой вариабельностью клинических проявлений – от эпизодически возникающих изжога до ярких признаков осложненного рефлюкс-эзофагита. Это наглядно показал D. Castell (1985 г.), предложивший схему «айсберга» ГЭРБ:

1. У большинства больных симптомы бывают слабо выраженными и спорадическими, они не обращаются к врачам, а самостоятельно принимают антацидные препараты или пользуются советами знакомых («телефонные» рефлюксы) – это подводная часть «айсберга».
2. Среднюю, надводную, часть айсберга составляют больные рефлюкс-эзофагитом с выраженными или постоянными симптомами, но без осложнений, которым необходимо проводить регулярное лечение – «амбулаторные» рефлюксы.
3. Вершина айсберга – это больные, у которых развились осложнения (пептические язвы, кровотечения, стриктуры) – «госпитальные» рефлюксы.

Среди взрослого населения США частота изжоги, основного симптома ГЭРБ, составляет 20-40%, однако только 2% получают лечение по поводу рефлюкс-эзофагита (S. Speshler, 1992). P. Jones (Великобритания, 1990 г.), обследовав 7428 пациентов, выбранных наугад, отметил наличие изжоги у 40%, причем 24% страдали от изжоги более 10 лет и только четверть из них консультировались по этому поводу с врачами.

Этиология

ГЭРБ – многофакторное заболевание. Выделяют следующие предрасполагающие факторы:

- стресс;
- поза;
- ожирение;
- беременность;
- курение;
- хиатальная грыжа;
- лекарства (антагонисты кальция, антихолинергические препараты, β -блокаторы и др.).

Развитие заболевания связывают с рядом причин:

1. С недостаточностью нижнего эзофагеального сфинктера.
2. С рефлюксом желудочного и дуоденального содержимого в пищевод.
3. Со снижением пищевода клиренса.
4. С уменьшением резистентности слизистой пищевода.

Непосредственной причиной рефлюкс-эзофагита является длительный контакт желудочного (соляная кислота, пепсин) или дуоденального содержимого (желчные кислоты, трипсин) со слизистой оболочкой пищевода.

Патогенез

Поскольку давление в желудке выше, чем в грудной полости, рефлюкс желудочного содержимого в пищевод должен быть явлением постоянным. Однако благодаря запирательным механизмам кардии он возникает редко, на короткое время (менее 5 мин.) и вследствие этого не рассматривается как патология.

Пищеводный рефлюкс следует считать патологическим, если время, за которое рН достигает 4,0 и ниже, превышает 4,2% всего времени записи.

Ряд факторов способствует развитию патологического заброса желудочного содержимого в пищевод. Среди них:

- несостоятельность нижнего пищевого сфинктера;
 - преходящие эпизоды расслабления нижнего пищевого сфинктера;
 - недостаточность пищевого клиренса;
 - патологические изменения со стороны желудка, которые усиливают выраженность физиологического рефлюкса.
1. Группа факторов, формирующих несостоятельность нижнего пищевого сфинктера. Защитная, «антирефлюксная», функция нижнего пищевого сфинктера (НПС) обеспечивается благодаря поддержанию тонуса его мускулатуры, достаточной протяженности сфинктерной зоны и расположению части сфинктерной зоны в брюшной полости.

Давление в НПС в состоянии покоя в норме составляет 10-35 мм рт. ст., что превышает базальное давление в пищеводе и полости желудка. Тонус сфинктера находится под влиянием фаз дыхания, положения тела, приема пищи и пр. Так, в ночное время тонус нижнего пищевого сфинктера наиболее высокий; он снижается при приеме пищи.

У достаточно большой части пациентов, страдающих ГЭРБ, выявляется снижение базального давления в НПС; в других случаях наблюдаются эпизоды преходящего расслабления его мускулатуры.

Установлено, что в поддержании тонуса НПС играют роль гормональные факторы. Считается, что релаксирующее влияние прогестерона вносит существенный вклад в развитие симптомов ГЭРБ у беременных женщин.

Ряд медикаментов и некоторые продукты питания (табл. 1) способствуют снижению базального давления в НПС и развитию или поддержанию патологического рефлюкса.

Достаточная протяженность сфинктерной зоны и внутрибрюшного отрезка НПС также служит важным

антирефлюксным фактором. Общая протяженность сфинктерной зоны составляет от 2 до 5 см. При уменьшении этой величины и/или уменьшении длины внутрибрюшного отрезка сфинктера, подверженного влиянию положительного внутрибрюшного давления, возрастает вероятность развития патологического рефлюкса.

Расположение части сфинктерной зоны в брюшной полости, ниже диафрагмы, служит мудрым приспособительным механизмом, предотвращающим заброс желудочного содержимого в пищевод на высоте вдоха, в тот момент, когда этому способствует возрастающее внутрибрюшное давление. На высоте вдоха в нормальных условиях происходит «пережатие» нижнего отрезка пищевода между ножками диафрагмы. В случаях формирования грыжи пищевого отверстия диафрагмы конечный отрезок пищевода смещается выше диафрагмы. «Пережатие» верхнего отдела желудка ножками диафрагмы нарушает эвакуацию из пищевода кислого содержимого.

2. Преходящие расслабления НПС – это эпизоды спонтанного, не связанного с приемом пищи, снижения давления в сфинктере до уровня внутрижелудочного давления продолжительностью более 10 с. Причины развития преходящего расслабления НПС и возможности медикаментозной коррекции этого нарушения недостаточно изучены. Вероятным триггерным фактором может быть растяжение тела желудка после приема пищи. Представляется, что именно преходящие расслабления НПС служат причиной желудочно-пищеводного рефлюкса в норме и главным патогенетическим механизмом развития рефлюкса у больных ГЭРБ, имеющих нормальное давление в НПС.

3. Группа факторов, способствующих снижению пищевого клиренса.

Благодаря перистальтике пищевода и секреции бикарбонатов пищеводными железами поддерживается естественный клиренс («очищение») пищевода от кислого содержимого, и в норме показатель внутрипищеводного рН не превышает 4. Естественные механизмы, благодаря которым осуществляется клиренс, следующие:

Таблица 1

Лекарственные препараты, компоненты пищи и другие вредные воздействия, снижающие давление в нижнем пищевом сфинктере

Лекарственные средства	Компоненты пищи, вредные привычки
Антихолинергические препараты	Алкоголь
Агонисты β-адренорецепторов (изопреналин)	Содержащие жиры
Теofilлин	Содержащие кофеин
Бензодиазепины	Шоколад
Блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, верапамил)	Мята
Опиоиды	Никотин

- гравитация;
- двигательная активность пищевода:
 - а) первичная перистальтика (акт глотания и инициируемая глотанием большая перистальтическая волна);
 - б) вторичная перистальтика, наблюдающаяся в отсутствие глотания, которая развивается в ответ на растяжение пищевода и/или смещение показателей внутрипросветного pH в сторону низких значений;

– саливация; содержащиеся в слюне бикарбонаты нейтрализуют кислое содержимое.

Нарушения со стороны этих звеньев способствует снижению «очищения» пищевода от попавшего в него кислого или щелочного содержимого.

Патологические изменения со стороны желудка, которые усиливают выраженность физиологического рефлюкса.

Растяжение желудка сопровождается уменьшением протяженности НПС, увеличением частоты эпизодов преходящего расслабления НПС. Наиболее часто встречаются состояния, при которых отмечается растяжение желудка на фоне (или без) нарушения эвакуации его содержимого:

- механическая обструкция (наиболее часто наблюдающееся на фоне рубцово-язвенного стеноза привратника, луковицы 12-перстной кишки, опухолевого поражения) способствует возрастанию внутрижелудочного давления, растяжению желудка и развитию патологического рефлюкса в пищевод;
- нарушения нервной регуляции и расслабления тела желудка во время приема пищи (наиболее часто как следствие ваготомии, проявление диабетической нейропатии; при идиопатическом гастропарезе, наблюдающемся после вирусных инфекций);
- чрезмерное расширение желудка при переедании, аэрофагии.

Клиническая картина

К наиболее характерным проявлениям ГЭРБ относятся:

- изжога;
- срыгивание;
- симптомокомплекс, связанный с развитием пептического эзофагита различной степени тяжести (боли за грудиной и в левой половине грудной клетки; болезненное глотание (одиофагия), дисфагия);
- симптомокомплекс, связанный с поражением верхних дыхательных путей в результате микроаспирации измененного содержимого пищевода и его рефлекторного воздействия (длительный кашель, охриплость голоса, ларингит, бронхообструктивный синдром);
- разрушение зубной эмали.

К сожалению, выраженность клинических проявлений далеко не в полной мере отражает выраженность рефлюкса. Более чем в 85% случаев эпизоды снижения внутрипищеводного pH ниже 4 не сопровождаются какими-либо субъективными ощущениями.

Диагностика

1. При рентгенографии пищевода удается зафиксировать попадание контраста из желудка в пищевод, обнаружить грыжу пищеводного отверстия диафрагмы.
2. Более надежным методом выявления гастроэзофагеального заброса является длительная pH-метрия пищевода, позволяющая оценить частоту, продолжительность и выраженность рефлюкса.
3. Сцинтиграфия пищевода с радиоактивным изотопом технеция. Задержка принятого изотопа в пищеводе более чем на 10 мин. указывает на замедление эзофагеального клиренса. Исследование суточной pH и пищеводного клиренса позволяет выявить случаи рефлюкса до развития эзофагита.
4. Основным методом диагностики ГЭРБ является эндоскопический. С помощью эндоскопии можно получить подтверждение наличия рефлюкс-эзофагита и оценить степень его тяжести.

В соответствии с эндоскопической классификацией Савари и Миллера различают 4 степени эзофагита:

I степень – отдельные несливающиеся эрозии и/или эритема дистального отдела пищевода;

II степень – сливающиеся, но не захватывающие всю поверхность слизистой эрозивные поражения;

III степень – язвенные поражения нижней трети пищевода, сливающиеся и охватывающие всю поверхность слизистой;

IV степень – хроническая язва пищевода; стеноз, пищевод Баррета (цилиндрическая метаплазия слизистой пищевода).

Осложнения рефлюкс-эзофагита

1. Пептические язвы пищевода наблюдаются у 2-7% больных ГЭРБ, у 15% из них они осложняются перфорацией, чаще всего в средостение. Острые и хронические кровопотери различной степени отмечаются практически у всех пациентов с пептическими язвами пищевода, причем у половины из них – сильные.
2. Стенозирование пищевода придает заболеванию более стойкий характер: прогрессирует дисфагия, ухудшается самочувствие, снижается масса тела. Стриктуры пищевода встречаются примерно у 10% больных ГЭРБ. Клинические симптомы стеноза (дисфагия) появляются при сужении просвета пищевода до 2 см.
3. К серьезному осложнению ГЭРБ относится пищевод Баррета, поскольку при этом резко повышается (в 30-40 раз) риск развития рака. На фоне цилиндрической метаплазии эпителия часто образуются пептические язвы и развиваются стриктуры пищевода. Пищевод Баррета обнаруживается при эндос-

копии у 8-20% больных ГЭРБ. Клинически пищевод Баррета проявляется общими симптомами рефлюкс-эзофагита и его осложнениями. Диагноз пищевода Баррета должен подтверждаться гистологически (обнаружение в биоптатах цилиндрического, а не многослойного плоского эпителия).

Лечение

Цель лечения – купирование симптомов, улучшение качества жизни, лечение эзофагита, предотвращение или устранение осложнений. Лечение ГЭРБ может быть консервативным и хирургическим.

I. Консервативное лечение

Консервативное лечение включает в себя:

- рекомендация больному определенного образа жизни и диеты;
- прием антацидов и производных альгиновой кислоты;
- антисекреторные препараты (блокаторы H_2 -рецепторов гистамина и ингибиторы протонной помпы);
- прокинетики, нормализующие моторику (активизация перистальтики, усиление активности НПС, ускорение эвакуации из желудка).

1. Общие рекомендации по режиму и диете.

Основные правила, которые должен соблюдать больной:

- после принятия пищи избегать наклонов вперед и не ложиться;
- спать с приподнятой головой;
- не носить тесную одежду и тугие пояса;
- избегать обильных приемов пищи;
- не есть на ночь;
- ограничить потребление продуктов, вызывающих снижение давления НПС и оказывающих раздражающее воздействие (жиры, алкоголь, кофе, шоколад, цитрусовые);
- отказаться от курения;
- избегать накопления избыточной массы тела;
- избегать приема лекарств, вызывающих рефлюкс (антихолинергические, седативные препараты и транквилизаторы, ингибиторы кальциевых каналов, β -блокаторы, теофиллин, простагландины, нитраты).

2. Антациды и альгинаты.

Антацидная терапия преследует цель снижения кислотно-протеолитической агрессии желудочного сока. Повышая интрагастральный pH, эти препараты устраняют патогенное воздействие соляной кислоты и пепсина на слизистую оболочку пищевода. В настоящее время ощелачивающие средства выпускаются, как правило, в виде комплексных препаратов, их основу составляют гидроксид алюминия, гидроксид или гидрокарбонат магния, т. е. невсасывающиеся антациды (фосфалюгель, маалокс, магалфил и др.). Наиболее удобной фармацевтической формой

при ГЭРБ являются гели. Обычно препараты принимают 3 раза в день через 40-60 мин. после еды, когда чаще всего возникают изжога и ретростернальные боли, и на ночь. Рекомендуют также придерживаться следующего правила: каждый приступ боли и изжоги следует купировать, поскольку эти симптомы указывают на прогрессирующее повреждение слизистой пищевода.

В лечении рефлюкс-эзофагитов хорошо зарекомендовали себя препараты, содержащие альгиновую кислоту. К таким препаратам относится топалкан (топаал), который наряду с гидроксидом алюминия и углекислым магнием содержит альгиновую кислоту. Альгиновая кислота образует пенную антацидную взвесь, которая плавает на поверхности желудочного содержимого и попадает в пищевод в случае желудочно-пищеводного рефлюкса, оказывая лечебное воздействие. По данным литературы, при рефлюкс-эзофагите I ст. топалкан можно применять в качестве монотерапии, при рефлюкс-эзофагите II-III ст. к топалкану следует добавлять антисекреторные препараты.

3. Антисекреторные препараты.

Цель антисекреторной терапии ГЭРБ – уменьшить повреждающее действие кислого желудочного содержимого на слизистую оболочку пищевода при гастроэзофагеальном рефлюксе. Наиболее широкое применение при рефлюкс-эзофагите нашли блокаторы H_2 -рецепторов гистамина (ранитидин, фамотидин). Многочисленные клинические испытания блокаторов H_2 -рецепторов показали, что после 8-недельного лечения заживление дефектов слизистой пищевода происходит у 65-75% больных.

В последние годы появились принципиально новые антисекреторные препараты – блокаторы H^+-K^+ -АТФазы (омепразол, лансопразол, пантопразол). Ингибируя протонную помпу, они обеспечивают выраженное и продолжительное подавление кислой желудочной секреции. Ингибиторы протонной помпы особенно эффективны при пептическом эрозивно-язвенном эзофагите, обеспечивая после 4-5 недель лечения рубцевание пораженных участков в 90-96% случаев. Однако антисекреторные препараты, способствуя заживлению эрозивно-язвенного поражения пищевода, не устраняют рефлюкс как таковой.

4. Прокинетики.

Антирефлюксное действие оказывают прокинетики. Одним из первых препаратов этой группы был блокатор центральных дофаминовых рецепторов метоклопрамид (церукал, реглан). Метоклопрамид усиливает высвобождение ацетилхолина в желудочно-кишечном тракте (стимулирует моторику желудка, тонкой кишки и пищевода), блокирует центральные дофаминовые рецепторы (воздействие на рвотный центр и центр регулирования желудочно-кишечной моторики). Метоклопрамид повышает тонус НПС, ускоряет эвакуацию из желудка, оказывает положительное влияние

яние на пищеводный клиренс и уменьшает гастроэзофагеальный рефлюкс. К недостаткам метоклопрамида следует отнести его нежелательное центральное действие (головная боль, бессонница, слабость, импотенция, гинекомастия, усиление экстрапирамидальных расстройств).

В последнее время вместо метоклопрамида при рефлюкс-эзофагите с успехом используется мотилиум (домперидон), который является антагонистом периферических дофаминовых рецепторов. Эффективность мотилиума как прокинетического агента не превышает таковую метоклопрамида, но препарат не проходит через гематоэнцефалический барьер и практически не оказывает побочных действий. Мотилиум выпускается фирмой «Янссен», его назначают по 1 табл. (10 мг) 3 раза в день за 15-20 мин до еды.

В литературе имеются данные о положительном результате монотерапии мотилиумом у больных с I-II ст. эзофагита. При рефлюкс-эзофагите III ст. возникает необходимость в назначении антисекреторных препаратов (фамотидин, омепразол).

Перспективным препаратом для лечения рефлюкс-эзофагита является препульсид (цизаприд) – гастроинтестинальный прокинетик. Он лишен антидопаминергических свойств, в основе его действия лежит прямое холинергическое воздействие на нейромышечный аппарат ЖКТ. Препульсид повышает тонус НПС, увеличивает амплитуду сокращений пищевода и ускоряет эвакуацию содержимого желудка. В то же время препарат не влияет на желудочную секрецию, поэтому препульсид при рефлюкс-эзофагите лучше комбинировать с антисекреторными препаратами.

При рефлюкс-эзофагите, обусловленном забросами в пищевод дуоденального содержимого (в первую очередь желчных кислот), что обычно наблюдается при желчнокаменной болезни, хороший эффект достигается при приеме нетоксической урсодезоксихолиевой желчной кислоты (урсофальк), которую в этом случае целесообразно комбинировать с препульсидом.

II. Хирургическое лечение

Целью операций, направленных на устранение рефлюкса, является восстановление нормальной функции кардии. Показания к оперативному лечению:

1. Безуспешность консервативного лечения.
2. Осложнения ГЭРБ (стриктуры, повторные кровотечения).
3. Частые аспирационные пневмонии.
4. Пищевод Баррета (из-за опасности малигнизации).
Особенно часто показания к операции возникают при сочетании ГЭРБ с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы.

Основным типом операции при рефлюкс-эзофагите является фундопликация по Ниссену. В настоящее время разрабатываются и внедряются методы лапароскопической фундопликации.

Выбор метода лечения

Выбор метода лечения связан с особенностью течения и причиной ГЭРБ. G. Tytgat, проводя дискуссии за круглым столом «Гастродуоденальная рефлюксная болезнь» на I Объединенной гастроэнтерологической неделе в Афинах (1992 г.), рекомендовал придерживаться следующих правил:

- слабо выраженное заболевание (рефлюкс-эзофагит 0-I ст.) требует особого жизненного режима и, при необходимости, приема антацидов или блокаторов H_2 -рецепторов;
- при средней степени выраженности (рефлюкс-эзофагит II ст.) наряду с постоянным соблюдением особого режима жизни и диеты необходим длительный прием блокаторов H_2 -рецепторов в сочетании с прокинетиками или ингибиторов протонной помпы;
- при тяжелом заболевании (рефлюкс-эзофагит III ст.) назначают комбинацию блокаторов H_2 -рецепторов и ингибиторов протонной помпы или высокие дозы блокаторов H_2 -рецепторов и прокинетиков;
- отсутствие эффекта консервативного лечения или осложненные формы рефлюкс-эзофагита являются показанием к хирургическому лечению.

Определение

Хронический гастрит (ХГ) — это воспалительный процесс в слизистой оболочке желудка, характеризующийся ее структурной перестройкой с прогрессирующей атрофией железистого эпителия, нарушением секреторной, инкреторной и моторной функций желудка.

Эпидемиология

ХГ является наиболее распространенным заболеванием внутренних органов. По данным разных авторов, частота ХГ составляет примерно 50% всех заболеваний органов пищеварения и 85% заболеваний желудка. Распространенность гастрита увеличивается с возрастом, так что некоторые авторы рассматривают это состояние как сопутствующее старению.

Этиология

ХГ — полиэтиологическое заболевание.

1. Вероятные причины:
 - 1.1. Аутоантитела к обкладочным клеткам (гастрит тела).
 - 1.2. Инфицирование слизистой оболочки желудка *H. pylori* (НР) и другими (реже) микроорганизмами [*Gastrospirillum hominis*, вирусом герпеса, цитомегаловирусом, грибковой флорой] (антральный гастрит).
 - 1.3. Повреждающее действие дуоденального содержимого (желчных кислот, лизолецитина) на слизистую желудка при его рефлюксе.
2. Внешние факторы (не являясь причинами, способствуют обострению ХГ и прогрессированию заболевания):
 - 2.1. Нарушение режима питания.
 - 2.2. Пища.
 - 2.3. Курение.
 - 2.4. Алкоголь.
3. Внутренние факторы (вторичный гастрит):
 - 3.1. Железодефицитные анемии.
 - 3.2. Сахарный диабет.
 - 3.3. Диффузный токсический зоб.

3.4. Ожирение.

3.5. Подагра и др.

Патогенез

По патогенезу различают 5 основных типов ХГ: А, В, А+В, С (рефлюкс-гастрит) и особые формы, включающие полипозный, лимфоцитарный, гранулематозный, гигантский гипертрофический (болезнь Менетрие) и др.

1. Гастрит типа А — аутоиммунный атрофический фундальный гастрит, который встречается в несколько раз реже, чем гастрит типа В. Гастрит типа А характеризуется прогрессирующей атрофией желез, ахлоргидрией, гипергастринемией, образованием антипариетальных антител и развитием B_{12} -дефицитной анемии.

При этом гастрите в желудочном соке выявляются антитела к внутреннему фактору. Отмечается низкий уровень IgA и IgG, ускоренная гибель эпителиальных клеток вследствие проникновения активированных лимфоцитов через базальную мембрану желез.

ХГ типа А выявляется у ближайших родственников, у лиц с наследственно измененным иммунным фоном. Он иногда сочетается с аутоиммунным тиреоидитом, гипотиреозом, витилиго.

2. Гастрит типа В — антральный гастрит, ассоциированный с *H. pylori* (бактериальный гастрит). *H. pylori* — микроаэрофильная, грамотрицательная бактерия, открытая 15 лет назад австралийскими учеными Б. Маршаллом и Д. Уорреном. Описано 9 видов и 2 штамма.

Сегодня доказана роль НР в патогенезе острого и хронического гастритов, язвенной болезни желудка, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и даже рака желудка.

H. pylori — это наиболее часто встречающаяся хроническая инфекция человека, причем у многих инфицированных хронический гастрит, гастродуоденит многие годы протекают латентно, бессимптомно. Человек в этом случае выступает в качестве естественного резервуара инфекции, передавая ее окружающим лицам фекально-оральным или орально-оральным путем. По

данным разных авторов, на Западе примерно 30-50% взрослого населения инфицированы НР.

Большинство людей инфицируются НР в раннем детском возрасте через поцелуи родителей, родственников и через грязные руки. Причем в развивающихся странах к 10-му году жизни 90% населения инфицированы НР. У взрослых инфицирование происходит через плохо обработанные эндоскопы и зонды.

Инфекция может распространяться через источники водоснабжения, поскольку НР удалось культивировать из кала, слюны, налета на зубах инфицированных лиц.

НР защищает себя от агрессивного кислого желудочного сока с помощью уреазы – фермента, расщепляющего мочевины. Ионы аммония окружают бактерию, создавая щелочное облако и, тем самым, нейтрализуя ионы водорода. НР колонизируют антральный отдел желудка, поскольку только здесь имеются рецепторы адгезии для этой бактерии.

Повреждение слизистой оболочки желудка происходит как непосредственно НР за счет аммиака, мощных протеаз и цитотоксинов, так и опосредованно в результате ответа иммунных факторов защиты и образования БАВ.

3. Гастрит типа С – это рефлюкс-гастрит, возникновению которого способствует дуоденогастральный рефлюкс.

При дуоденогастральном рефлюксе заброс желчи стимулирует выделение гастрина, увеличивается количество гастринпродуцирующих клеток в области антрума. Желчные кислоты, являясь мощным детергентом, в присутствии панкреатического сока и соляной кислоты нарушают защитные свойства слизистого барьера желудка, вызывают солилизацию липидов мембран; происходит повреждение слизистой оболочки желудка с интенсивной обратной диффузией ионов водорода.

Истинный рефлюкс-гастрит развивается после операций на желудке.

Классификация

Современная классификация выделяет пять вариантов ХГ:

1. Аутоиммунный фундальный гастрит или гастрит типа А.
2. Ассоциированный с НР (бактериальный) антральный гастрит или ХГ типа В.
3. Химически обусловленный или ХГ типа С (рефлюкс-гастрит).
4. Смешанный гастрит или ХГ типа А+В.
5. Особые формы ХГ:
 - 5.1. Антральный ригидный гастрит.
 - 5.2. Гигантский гипертрофический гастрит (болезнь Менетрие).
 - 5.3. Эозинофильный, лимфоцитарный, гранулематозный гастриты.

Однако совсем недавно была принята новая международная классификация ХГ. Предпосылками создания новой классификации явились следующие положения о ХГ. Во-первых, хронический гастрит – одно из самых распространенных заболеваний органов пищеварения. Во-вторых, наиболее частая причина гастрита – инфекция *Helicobacter pylori*. В настоящее время не вызывает сомнений связь НР-гастрита с язвенной болезнью, лимфомой и раком желудка. В-третьих, с разработкой теории НР открылась возможность этиологической терапии и профилактики этих заболеваний с помощью противохеликобактерных препаратов (эрадикационная терапия). Все это определило потребность создания единой классификации хронического гастрита, позволяющей оценить его динамику под влиянием лечения. Новая международная классификация гастрита была опубликована в конце 1996 г. Она представляет собой модификацию Сиднейской системы, принятой в 1990 г., и сохраняет ее основной принцип – сочетание в диагнозе этиологии, топографии и гистологической характеристики (см. табл. 1).

Клиническая картина

ХГ типа А встречается преимущественно в среднем и пожилом возрасте, а ХГ типа В – чаще в молодом возрасте (до 80% больных ХГ).

Клинические проявления необязательны и неспецифичны. При ХГ типа А могут быть признаки «вялого желудка», а при типе В – «раздраженного желудка», причем нередко характер и ритм болевых ощущений не отличается от таковых при язвенной болезни. Эту форму ХГ рассматривают как предъязвенное состояние. Она диагностируется в большинстве случаев антральных и дуоденальных язв при язвенной болезни.

У части больных выражены симптомы кишечной диспепсии (метеоризм, урчание и переливание в животе, поносы, запоры, неустойчивый стул) и астеноvegetотический синдром.

Признаки B_{12} -дефицитной анемии в тяжелых случаях ХГ типа А – бледность кожи, глоссит, неврологические нарушения и др.

При пальпации живота в фазу обострения заболевания определяется нерезкая разлитая болезненность в подложечной области при ХГ типа А или локальная болезненность в правой половине эпигастрия в зоне проекции привратника в случаях ХГ типа В.

Особые формы гастрита:

1. Антральный ригидный (склерозирующий) гастрит. Синдромы стеноза привратника из-за деформации и сужения антрума.
2. Болезнь Менетрие (гигантский гипертрофический гастрит). Гигантские извитые складки слизистой желудка, нередко с множественными эрозиями и обильным скоплением слизи; боли в подложечной области, тошнота, рвота, теки (из-за потери белка через измененную слизистую), кахексия, анемия.

Нормальная или пониженная секреция соляной кислоты.

Названные формы ХГ отличает значительная вероятность малигнизации. Для их выявления обязательно проведение гастроскопии и морфологического исследования.

3. Эозинофильный, лимфоцитарный, гранулематозный гастриты (болезнь Крона, туберкулез, саркоидоз, микозы).

Диагностика этих вариантов ХГ основана на морфологических методах исследования, выявляющих инфильтрацию слизистой оболочки желудка определенными клетками или эпителиоидно-клеточные гранулемы в ее собственной пластинке.

Для эозинофильного гастрита характерна связь с аллергическими заболеваниями и коллагенозами, а при лимфоцитарном гастрите почти всегда отмечаются эрозии слизистой оболочки желудка.

4. При гастрите от действия лекарств, алкоголя, экзогенных токсинов или вызванном дуоденогастральном рефлюксе (но не в случаях рефлюкс-гастрита после резекции желудка или ХГ типа С) допускается употребление термина «реактивный гастрит».

Течение хронического гастрита

Появление атрофических изменений слизистой оболочки желудка прямо зависит от возраста больных и продолжительности заболевания. Атрофический гастрит распространяется проксимально от антрального отдела к телу желудка, т. е. постепенно развивается диффузная форма ХГ типа В. Слабость, понижение аппетита, симптомы «вялого желудка», признаки полигиповитаминоза, секреторной недостаточности и В₁₂-дефицитной анемии отличают ее от описанного выше антрального варианта ХГ этого типа и сближают с ХГ типа А+В. Последний формируется при сочетании ХГ типа А и типа В.

Лабораторные методы исследования

- 1. При исследовании желудочной секреции выявляется гипоацидность вплоть до анацидности (ахлоргидрии) при ХГ типа А; гиперацидность или нормацидность в большинстве случаев ХГ типа В.
- 2. Высокий уровень гастрина крови (норма до 100 нг/л) у больных ХГ типа А (атрофия обкладочных клеток и уменьшение продукции соляной кислоты стимулируют секрецию гастрина).
- 3. Антитела к обкладочным клеткам и внутреннему фактору при ХГ типа А и к НР при гастрите типа В.

Таблица 1

Международная классификация гастрита

Тип гастрита	Синонимы	Этиологические факторы
Неатрофический	Поверхностный, диффузный антральный, хронический антральный, интерстициальный, гиперсекреторный, тип В	H. pylori другие факторы
Атрофический Аутоиммунный	Тип А, диффузный тела желудка, ассоциированный с пернициозной анемией	Аутоиммунный
Мультифокальный		H. pylori, особенности питания, факторы среды
Особые формы Химический	Реактивный рефлюкс-гастрит, тип С	Химические раздражители, желчь, нестероидные противовоспалительные препараты
Радикационный Лимфоцитарный	Вэриломорфный, ассоциированный с целиакией	Лучевые поражения Идиопатический, иммунные механизмы, глютен, H. pylori
Неинфекционный гранулематозный	Изолированный гранулематоз	Болезнь Крона, саркоидоз, гранулематоз Вегенера, инородные тела, идиопатический
Эозинофильный	Пищевая аллергия, другие аллергены	Аллергический
Другие инфекционные		Бактерии (кроме H. pylori), вирусы, грибы, паразиты

4. Признаки B_{12} -дефицитной анемии при исследовании периферической крови (высокий цветовой показатель, макроанизоцитоз с наличием мегалоцитов и мегалобластов, пойкилоцитоз, гиперсегментация ядер нейтрофилов) и пунктатов костного мозга (резкая гиперплазия красного ростка с преобладанием мегалобластов) у больных ХГ типа А, А+В и диффузной формой ХГ типа В (в случаях резкой атрофии слизистой тела желудка).

5. Диагностика инфекции *H. pylori*:

5.1. Первичная диагностика *H. pylori*.

5.2. Диагностика инфекции *H. pylori* должна осуществляться методами, непосредственно выявляющими бактерию или продукты ее жизнедеятельности в организме больного. Данным требованиям удовлетворяют следующие методы диагностики:

5.2.1. Бактериологический – посев биоптата слизистой оболочки желудка на дифференциально-диагностическую среду.

5.2.2. Морфологический – «золотой стандарт» диагностики *H. pylori* – окраска бактерии в гистологических препаратах слизистой оболочки желудка по Гимзе, толуидиновым синим, Вартину-Старри, Генте.

5.2.3. Цитологический – окраска бактерии в мазках-отпечатках биоптатов слизистой оболочки желудка по Романовскому-Гимзе, Граму.

5.2.4. Дыхательный – определение в выдыхаемом больным воздухе изотопов ^{14}C или ^{13}C . Они выделяются в результате расщепления в желудке больного меченой мочевины под действием уреазы бактерии *H. pylori*.

5.2.5. Уреазный – определение уреазной активности в биоптате слизистой оболочки желудка путем помещения его в жидкую или гелеобразную среду, содержащую субстрат, буфер и индикатор.

При соблюдении всех правил выполнения методик и надлежащей стерилизации эндоскопической аппаратуры первичный диагноз инфекции *H. pylori* является достаточным для начала антихеликобактерной терапии при обнаружении бактерии одним из описанных методов.

5.3 Диагностика эрадикации.

Под эрадикацией подразумевают полное уничтожение бактерии *H. pylori* (как вегетативной, так и кокковидной форм) в желудке и двенадцатиперстной кишке человека.

Диагностика эрадикации должна осуществляться не ранее 4-6 недель после окончания курса антихеликобактерной терапии либо окончания лечения любыми антибиотиками или антисекреторными средствами сопутствующих заболеваний.

Диагностика эрадикации осуществляется, как минимум, двумя из указанных диагностических методов, причем при использовании методов непосредственного обнаружения бактерии в биоптате слизистой оболочки желудка (бактериологический, морфологический, уреазный) необходимо исследование 2 биоптатов из тела желудка и 1 биоптата из антрального отдела.

Цитологический метод для установления эрадикации неприменим.

5.4. Скрининг и методы, позволяющие снизить стоимость диагностики инфекции *H. pylori*.

Для проведения скрининга чаще всего используются методы, основанные на обнаружении специфических антихеликобактерных антител классов А и G в сыворотке плазмы или капиллярной крови обследуемых лиц. Наиболее изученными являются следующие серологические методы:

- иммуноферментный анализ;
- экспресс-тесты на основе иммунопреципитации или иммуноцитохимии с использованием в качестве пробы капиллярной крови больных и с цветовым усилением продуктов реакции.

Экспресс-тесты могут быть использованы для удешевления процесса первичной диагностики инфекции *H. pylori*, так как положительный результат теста в ясной клинической ситуации позволяет исключить дорогостоящее эндоскопическое обследование, а также использование методов непосредственной диагностики. Нельзя использовать экспресс-тесты для определения эрадикации после лечения.

Инструментальные и морфологические методы

1. Рентгенологическое исследование:

1.1. Метод не позволяет выявить основные формы ХГ. Но с его помощью возможны диагностика болезни Менетрие и антрального ригидного гастрита, исключение язвы, полипов, рака и других заболеваний желудка, выявление нарушений моторной функции органа.

2. Гастроскопия:

2.1. Определяет локализацию поражения желудка (антральный отдел и/или тело желудка) и признаки, присущие поверхностному (гиперемия слизистой) и атрофическому (истончение слизистой) гастриту. Однако это только приближение к окончательному диагнозу ХГ.

3. Морфологическое исследование гастробиоптатов (имеет решающее значение в диагностике различных форм ХГ):

3.1. Гистологические типы ХГ:

- поверхностный, с поражением желез без атрофии, атрофический, атрофически-гиперпластический.

3.2. При гастрите типа В преобладают воспалительные изменения. Для гастрита типа А характерен первично-атрофический процесс.

3.3. К предраковым изменениям слизистой желудка относят кишечную метаплазию и дисплазию (атипию) ее эпителия.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику ХГ проводят со следующими заболеваниями:

- функциональная желудочная диспепсия,
- язвенная болезнь,
- доброкачественные опухоли и рак желудка.

Лечение

Лечебные назначения определяются характером нарушений моторной и секреторной функций желудка.

I. Диета

Важны режим питания, ритуал приема пищи, подбор пищевых продуктов в зависимости от индивидуальной переносимости и характера функциональных расстройств (диета типа 1 при «раздраженном желудке» и 2 при «вялом желудке»).

II. Препараты для лечения «раздраженного желудка», кардио- и пилороспазма

1. Средства, уменьшающие кислотность и объем желудочного сока:
 - 1.1. Антациды – альмагель, маалокс, фосфалюгель и др. Эти препараты назначают только при болях, если они редки или регулярно через 1,5 часа после еды и на ночь при частых болях.
 - 1.2. Блокаторы M_1 , M_2 -холинорецепторов – платифиллин, атропин, метацин, хлорозил и M_1 -холинолитик гастроцепин. Этот препарат избирательно блокирует M_1 -холинорецепторы желудка и поэтому не вызывает побочных эффектов (сухость во рту, тахикардию, повышение внутриглазного давления, парез аккомодации, гипотонию мочевого пузыря и др.), присущих неселективным холинолитикам.
 - 1.3. Блокаторы H_2 -рецепторов – циметидин, ранитидин, фамотидин.
2. Спазмолитические препараты (при болях): миотропные средства – ношпа, галидор, феникаберан.

III. Лечение «вялого желудка»

1. Препараты для заместительной терапии при секреторной недостаточности:
 - 1.1. Соляная кислота, разведенная по 10-15 капель на 1/4 стакана воды во время еды; лимонная кислота на кончике ножа в 1/4 стакана воды или с чаем; сок желудочный натуральный по 1-2 столовой ложки во время еды; ацидинпепсин (бетацид, аципепсол) по 0,25-0,5 г в 1/4-1/2 стакана воды во время еды.
2. Стимуляторы желудочной секреции – пентагастрин, препараты, улучшающие кровообращение в стенке желудка (цитохром С, рибоксин, эуфиллин, трен-

тал). Отметим, что применение этих препаратов на фоне гиперсекреции может вызвать обострение хронического гастрита.

3. Витаминотерапия (группа В, никотиновая кислота, витамин С).
4. Ферментные препараты:
 - 4.1. Фестал, панкреатин, панзинорм, полизим, трифермент и другие средства этого ряда по 1-3 табл. во время еды.
5. Препараты, возбуждающие аппетит (горечи):
 - 5.1. Настои полыни, трилистника, корня одуванчика, корневища аира и др.
6. Антагонисты дофаминовых рецепторов (церукал, домперидон, эглонил):
 - 6.1. Церукал, домперидон по 10 мг внутрь за 30 мин. до еды. Препараты, усиливая тонус и перистальтику желудка, устраняют тошноту, отрыжку и прочие диспептические проявления. Эглонил (50 мг 3 раза в день) к тому же обладает антидепрессивным действием.

IV. Седативные препараты (настойки пустырника, валерианы, боярышника) и транквилизаторы (диазепам, медазепам и др.).

V. Средства для лечения НР-инфекции (10-14 дней) при гастрите типа В

Принципы лечения. Основой лечения является использование комбинированной (трехкомпонентной) терапии:

- способной в контролируемых исследованиях уничтожать бактерию *Helicobacter pylori*, как минимум, в 80% случаев;
- не вызывающей вынужденной отмены терапии врачом вследствие побочных эффектов (допустимо менее чем в 5% случаев) или прекращения пациентом приема лекарств по схеме, рекомендованной врачом;
- эффективной при продолжительности курса не более 7-14 дней.

Схемы лечения:

1. Однонедельная тройная терапия с использованием блокаторов H^+ - K^+ -АТФазы в стандартной дозировке 2 раза в день (например, омепразол по 20 мг 2 раза в день, или пантопразол 40 мг 2 раза в день, или лансопразол 30 мг 2 раза в день) вместе:
 - с метронидазолом 400 мг 3 раза в день (или тинидазолом 500 мг 2 раза в день) плюс кларитромицином 250 мг 2 раза в день;
 - или с амоксициллином 1000 мг 2 раза в день плюс кларитромицином 500 мг 2 раза в день
 - или с амоксициллином 500 мг 3 раза в день плюс метронидазолом 400 мг 3 раза в день.
2. Однонедельная «квадро»-терапия, позволяющая добиться эрадикации штаммов *Helicobacter pylori*, устойчивых к действию известных антибиотиков:

- блокатор H^+-K^+ -АТФазы в стандартной дозировке 2 раза в день (например, омепразол по 20 мг 2 раза в день или пантопразол 40 мг 2 раза в день, или лансопразол 30 мг 2 раза в день) вместе;
- с препаратом висмута (коллоидный субцитрат висмута или галлат висмута, или субсалицилат висмута) 120 мг 4 раза в день (доза в пересчете на окись висмута) вместе;
- с тетрациклином 500 мг 4 раза в день плюс метронидазолом 250 мг 4 раза в день или тинидазолом 500 мг 2 раза в день.

Схемы с использованием в качестве антисекреторного препарата блокаторов H_2 -рецепторов гистамина:

1. Ранитидин-висмут-цитрат 400 мг 2 раза в день в комбинации с тетрациклином 500 мг 4 раза в день плюс метронидазол 250 мг 4 раза в день (длительность курса лечения 14 дней).
2. Ранитидин-висмут-цитрат 400 мг 2 раза в день в комбинации с кларитромицином 500 мг 2 раза в день (длительность курса лечения 14 дней).
3. Ранитидин-висмут-цитрат 400 мг 2 раза в день в комбинации с кларитромицином 250 мг 2 раза в день плюс метронидазолом (тинидазолом) 500 мг 2 раза в день (длительность курса лечения 7 дней).

Правила применения антихеликобактерной терапии:

- использование схемы лечения не приводит к наступлению эрадикации – повторять ее не следует;
- использованная схема не привела к эрадикации – это означает, что бактерия приобрела устойчивость к одному из компонентов схемы лечения (производным нитроимидазола, макролидам);
- если использование одной, а затем другой схемы лечения не приводит к эрадикации, то следует определять чувствительность штамма *H. pylori* ко всему спектру используемых антибиотиков;

– появление бактерии в организме больного спустя год после лечения следует расценивать как рецидив инфекции, а не реинфекцию. При рецидиве инфекции необходимо применение более эффективной схемы лечения.

VI. Противовоспалительное лечение ХГ типа А:

- сукральфат (вентер) по 1 г 3 раза в день за 30 мин. до еды и на ночь в течение 4 недель;
- плантаглюцид внутрь в виде гранул по 1/2-1 чайной ложке в 1/4 стакана теплой воды за 30 мин. до еды 3 раза в день или настоей подорожника, мяты, ромашки, трилистника, зверобоя по 1/2 стакана за 30 мин до еды в течение 4 недель.

VII. Лечение B_{12} -дефицитной анемии

Из препаратов витамин B_{12} предпочтительнее кобаламид: по 100-200 мкг ежедневно в/м или по 500 мкг внутрь 3 раза в день до нормализации гемограммы и последующего назначения поддерживающей дозы препаратов (по 100 мкг в/м 1-2 раза в месяц или внутрь по 100 мкг ежедневно) в течение всей жизни пациента.

VIII. Оперативное лечение

Показано больным с антральным регидным гастритом.

Прогноз

ХГ существенно не влияет на продолжительность и качество жизни больных. Возможны длительные спонтанные ремиссии заболевания. Прогноз ухудшается при гигантском гипертрофическом гастрите, у больных ХГ типа А и атрофическим пангастритом (А+В, диффузная форма ХГ типа В) из-за повышенного риска развития в этих случаях рака желудка.

Определение

Язвенная болезнь (ЯБ) – хроническое, циклически протекающее заболевание, характеризующееся возникновением в период обострения язвенного дефекта слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки.

Этиология

Факторы, способствующие язвообразованию (факторы риска):

1. Конституционально-наследственные особенности (0 группа крови, HLA-B₅-антиген, снижение активности α_1 -антитрипсина).
2. Инфицирование *H. pylori*.
3. Стрессовые влияния.
4. Курение.
5. Алкоголь.
6. Лекарственные препараты (нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды).
7. Химикаты и др.

Патогенез

При попадании *H. pylori* (НР) в просвет желудка с пищей, со слюняваемой слюной или с поверхности недостаточно тщательно продезинфицированного гастроскопа или желудочного зонда, бактерия оказывается в чрезвычайно агрессивном по отношению к ней окружении – соляная кислота превращает желудочный сок в среду, практически непригодную для обитания микроорганизмов. Но НР в результате продукции уреазы в состоянии существовать и в сильно кислой среде. Мочевину, проникающую в желудок из кровяного русла путем пропотевания через стенки капилляров, уреаз превращает в аммиак и углекислый газ. Аммиак и углекислый газ нейтрализуют соляную кислоту желудочного сока и создают локальное защелачивание вокруг каждой бактериальной клетки, обеспечивая вполне благоприятные условия для ее существования. Кроме того, хеликобактер в облачке аммиака способна к активному передвижению безжгутиковым концом вперед. В окружении уреазы и аммиака из просвета желудка НР про-

никает в слой защитной слизи, где этот процесс продолжается. Спиралеобразная форма и высокая подвижность микроорганизма способствуют этому процессу, далее бактерия адгезируется на покровно-ямочном эпителии антрального отдела желудка. Часть микробов пенетрирует в собственную пластинку через межэпителиальные контакты. Помимо локального защелачивания, вокруг бактериальных клеток возникает и локальное снижение вязкости желудочной слизи. Муцин – белок, обуславливающий эту вязкость, – эффективно разрушается муциназой, молекулы которой, подобно молекулам уреазы, расположены в наружной мембране бактерии.

НР, пройдя через слой защитной слизи, достигает стенки желудка, выстланной эпителием, продуцирующим слизь, и эндокринных клеток, секретирующих гастрин или соматостатин. Лишь на поверхности слизиобразующих клеток есть молекулярные структуры, которые могут служить рецепторами адгезии хеликобактера. Эти рецепторы тоже по структуре неоднородны: одни образованы молекулами сиаловых кислот, другие – липидов, третьи – углеводов. Именно к последней группе относится так называемый Lewis-антиген – структура, свойственная не только клеткам поверхностного эпителия желудка, но и эритроцитам группы крови 0 (I).

В результате адгезии между НР и поверхностью эпителия формируется достаточно тесный, шириной не более нескольких нанометров, контакт, сам по себе травмирующий эпителиальные клетки. В последних тотчас же возникают признаки дистрофии, неизбежно сопряженной со снижением функциональной активности клеток. Интенсивное размножение хеликобактера на поверхности эпителиального пласта приводит практически к сплошной колонизации.

Это ведет к повреждению эпителия под действием фосфолипаз, которые обеспечивают образование из желчи токсичных лецитинов, протеиназ, разрушающих всевозможные, в том числе защитные белковые комплексы, муциназы, разрушающие слизь, которая выполняет функции защитного барьера эпителия. К тому же резкое защелачивание мембран эпителиальных клеток

за счет аммиака приводит к необратимым изменениям мембранного потенциала, дистрофии, гибели и слипанию клеток, что в итоге открывает хеликобактеру путь в глубь слизистой оболочки. Кроме того, аммиак действует на эндокринные клетки обоих типов. С одной стороны, он усиливает секрецию гастрина, с другой – подавляет секрецию соматостатина, что приводит к усилению секреции соляной кислоты и формированию повышенной кислотности желудочного сока – важнейшего фактора агрессии в начальной стадии хеликобактериоза, для которого является характерным развитие активного антрального гастрита. В подслизистом слое формируется воспалительный инфильтрат, состоящий из лейкоцитов, лимфоцитов, макрофагов, плазматических и тучных клеток; защитная реакция на инфекционное поражение завершается образованием антител. Бактериальная клетка, по сути, является комплексом огромного количества разнообразных антигенов, каждый из которых потенциально способен индуцировать иммунный ответ на себя и быть нейтрализованным соответствующим антителом.

Важную роль в развитии воспаления играют медиаторы воспаления, которые продуцирует сам НР, либо они высвобождаются из разрушенных клеток воспалившегося эпителия. Первыми на призыв реагируют макрофаги и лейкоциты. Они активно мигрируют в слизистую оболочку и поглощают НР. В результате «расчленения» бактериальной клетки на отдельные антигены, они контактируют с В-лимфоцитами, обеспечивая их бласттрансформацию в плазматические клетки с образованием IgA. В этом известную роль играют также и Т-лимфоциты-хелперы. В процессе образования антител и при фагоцитозе выделяется огромное количество цитокинов – группы биологически активных веществ, которые взаимно стимулируют участников воспалительной реакции.

Тучные клетки, например, в ответ на стимуляцию их цитокинами выделяют гистамин, повышающий проницаемость сосудов и облегчающий миграцию в очаг воспаления из кровяного русла все новых и новых, составляющих инфильтрат, клеток.

Синтезирующиеся в подслизистом слое антитела против НР поступают как в кровяное русло, так и, преодолев эпителиальный барьер, в подслизистый слой желудка, где эффективно связываются с бактериальными клетками и не только нейтрализуют токсины НР, но и способствуют его гибели.

Таким образом, может установиться динамическое равновесие между популяцией хеликобактера, с одной стороны, и факторами естественной резистентности к инфекции, с другой. Сформировавшийся хронический антральный гастрит характеризуется неустойчивым равновесием между НР, с одной стороны, и защитными факторами макроорганизма, с другой. Обычно защитных факторов макроорганизма бывает недостаточно, чтобы уничтожить популяцию бактерий полностью

и гастрит принимает хронический характер, когда периоды активизации (обострения) могут сменяться ремиссией. Разумеется, с помощью противобактериальных средств или иммуностимуляторов можно сдвинуть равновесие в благоприятную сторону и при ликвидации инфицирования слизистой оболочки и НР вызвать стойкую ремиссию.

Активность воспаления может возрасти при воздействии неблагоприятных факторов. Например, курение, стрессы и т. п. приводят, в частности, к спазму мелких кровеносных сосудов и затрудняют тем самым выход за их пределы тех клеток, которые участвуют в формировании воспалительного инфильтрата, что приводит к снижению эффективности иммунного ответа. Хеликобактер при неблагоприятных для него условиях (активизация факторов иммунитета, применение антибактериальных средств и т. д.) может переходить в атипичную кокковую форму, которая характеризуется утратой многих поверхностных антигенов, жгутиков, но только не уреазы. Эта форма менее уязвима как для антител, так и для лекарственных средств и потому персистенция НР становится более устойчивой. При благоприятных условиях, когда губительное воздействие на популяцию исчезает, хеликобактер вновь превращается в полноценную S-образную форму. Именно в такой форме хеликобактер способен образовывать токсин (такой способностью обладает не менее половины его штаммов), под влиянием которого слизистая оболочка желудка или двенадцатиперстной кишки может подвергаться «некротизирующим» изменениям с образованием эрозий и язв на относительно малом по площади участке (от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров в диаметре), эти клетки отторгаются, разрушается собственная пластинка, подслизистая основа и даже мышечный слой стенки. Язва – обычно ограниченный кратерообразный дефект глубиной до двух десятков миллиметров, заполненный некротическими массами (смесью распадающихся погибших клеток, фибрина и лейкоцитов). Нет в язве только НР, так как в ней нет полноценных адгезирующих его эпителиальных клеток. Зарубцевавшаяся язва характеризуется образованием плотного соединительнотканного рубца, поверх которого происходит новообразование слизистой. Однако эта слизистая оболочка так и не приобретает полноценного строения – ее составляют элементы рубцовой и псевдоэпителиальной, функционально неполноценной ткани.

Если же штамм хеликобактера не способен синтезировать токсин, то вероятность изъязвления слизистой ничтожно мала. В этих случаях хронический гастрит сохранит активную форму течения либо пожизненно, либо на протяжении значительного (до полутора десятка и более лет) промежутка времени. По истечении этого срока он преобразуется, как правило, в хронический пангастрит с атрофией желез и с трансформацией желудочного эпителия в кишечный, который лишен ре-

цепторов к адгезинам хеликобактера, но обладает выраженной всасывающей активностью, которой нет у эпителия желудка нормального типа.

Избыток соляной кислоты, неизбежно возникающий в ранней стадии гастрита, поступает в начальную часть двенадцатиперстной кишки (в луковицу) и сильно закисляет ее содержимое. Соляная кислота воздействует на так называемые нейротрансмиттеры слизистой оболочки желудка (нервные окончания особого типа) и они, возбуждаясь, генерируют нервный импульс, благодаря которому мышечная система выходного отдела желудка осуществляет выброс содержимого в нижележащий отдел. Под действием соляной кислоты клетки эпителия луковицы двенадцатиперстной кишки претерпевают метаплазию – переход к структурному варианту, напоминающему поверхностный эпителий антрального отдела желудка. В результате желудочной метаплазии появляются рецепторы для адгезии хеликобактера, на которые он и колонизирует. Далее процесс развивается в общих чертах по известной схеме: если штамм хеликобактера не способен образовывать токсин, патогенное действие его ограничивается хроническим дуоденитом или, точнее, гастродуоденитом (воспалением слизистой желудка, чаще антрального отдела и луковицы двенадцатиперстной кишки). Если же штамм может синтезировать токсин, вероятность изъязвления слизистой оболочки луковицы становится при обострении гастродуоденита чрезвычайно высокой (видимо, местная защитная система слизистой оболочки от повреждающего действия факторов вирулентности хеликобактера уступает по своей эффективности аналогичной системе желудка). Следствие этого – более высокая частота распространения язвенной болезни луковицы двенадцатиперстной кишки, чем выходного отдела желудка. Итак, хронический гастрит (гастродуоденит) и язвенную болезнь можно представить как единое в этиологическом и патогенетическом отношении заболевание. Необходимо отметить, что в человеческой популяции, очевидно, встречаются (хотя и чрезвычайно редко) индивидуумы, обладающие функционально нормальной слизистой оболочкой желудка, лишенной рецепторов к адгезии хеликобактера и потому неуязвимой для него. Попавший в такой желудок хеликобактер, невзирая на наличие уреазы, минует желудочно-кишечный тракт и выводится из него естественным путем. Столь же или почти столь же редко в человеческой популяции встречаются индивидуумы, обреченные на чрезвычайно тяжелое, непрерывно и часто рецидивирующее течение язвенной болезни, если в их организме штамм хеликобактера сумел исключительно удачно адаптироваться.

Риск развития дуоденальной язвы при выраженном антральном гастрите и дуодените, обусловленных НР, превышает контрольные показатели почти в 50 раз. В то же время при нормальной слизистой оболочке он практически равен нулю. Установлено, что воспалитель-

ные изменения слизистой оболочки снижают защитные свойства, предохраняющие от самопереваривания желудочным соком. Поскольку предшествующий язве гастрит и дуоденит вызывает НР, можно говорить об его участии в возникновении ЯБ. Эти микроорганизмы способны сами повреждать слизистую оболочку. Как известно, на ее поверхности расположен слой гидрофобной (нерастворимой), содержащей фосфолипиды слизи, предохраняющей от непосредственного контакта с агрессивными веществами, в частности соляной кислотой и пепсином. Хеликобактер с помощью вырабатываемого им фермента – фосфолипазы, способен разрушить этот слой и открыть путь соляной кислоте и пепсину и, таким образом, участвовать в ульцерогенезе. В этом же направлении действует другой синтезируемый НР фермент – уреаза и образующийся с ее помощью аммиак. Эпителиальные клетки повреждаются нейтрофилами, протеазами и свободными радикалами кислорода, образующимися при воспалении.

Таким образом, в настоящее время есть все основания утверждать, что хеликобактер играет ведущую роль в этиологии и патогенезе не только язвы желудка, но и двенадцатиперстной кишки. Это, однако, не противоречит классическому представлению о патогенезе ЯБ: «Нет кислоты – нет язвы». В 1989 г. Д. Грэхэм предложил дополнить его: «Нет НР – нет рецидива язвы».

В пользу патогенетической роли НР, помимо чрезвычайно высокой частоты обсеменения ими гастродуоденальной слизистой больных ЯБ, свидетельствует и ряд других факторов. Известно, что язвы заживают при лечении, направленном на уничтожение НР, а рецидивы язвы и обострения (активизации) гастрита и дуоденита всегда сочетаются с инфицированием слизистой оболочки этой бактерией, включая и повторное заражение. После удаления НР восстанавливается гидрофобность и нормальный состав защитной слизи. Из всего сказанного не следует, что ЯБ – чисто инфекционное заболевание. Наряду с инфекцией для ее развития имеют значение агрессивные факторы, прежде всего, соляная кислота. Этим объясняется и то, что язвы заживают несмотря на продолжающуюся персистенцию НР под влиянием антисекреторных препаратов.

Нельзя также и объяснить патогенез ЯБ, основываясь только на кислотно-пептической теории. Действительно, «без кислоты нет язвы», но даже повышенная секреция соляной кислоты почти у половины больных не вызывает ее. Из всего этого следует, что для развития ЯБ необходимо сочетание НР и соляной кислоты. Доказано, что закономерное повышение содержания гастрина в крови связано с хеликобактерным антральным гастритом, а гастрин не только повышает секрецию соляной кислоты париетальными клетками, он также стимулирует их пролиферацию.

Таким образом, гиперсекреция соляной кислоты при хеликобактериозе связана с гиперфункцией и гиперплазией париетальных клеток.

В тех случаях, когда этиология ЯБ не известна, патогенез заболевания объясняется расстройствами нервной и эндокринной регуляции секреторной, моторной, инкреторной функций желудка и двенадцатиперстной кишки, кровоснабжения в слизистой этих органов; что, в конечном счете, вызывает нарушение равновесия между «агрессивными» (соляная кислота, пепсин, ускорение опорожнения желудка) и «защитными» (регенерация эпителия, продукция слизи, бикарбонатов, простагландинов, микроциркуляция) механизмами слизистой оболочки. Ее изъязвление возникает как следствие преобладания «агрессивных» или ослабления «защитных» факторов.

Важное значение в понимании патогенеза ЯБ имеют стадии (фазы) язвы.

Первая. Продолжительность начальной стадии составляет 48-72 ч. В эту стадию происходит порыв защитного барьера на ограниченном участке слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки и наблюдается максимальное воздействие агрессивных факторов, обуславливающих распространение язвенного дефекта в глубину и ширину.

Вторая. Стадия быстрой регенерации (или раннего заживления). Продолжительность около 2 недель. Агрессивные факторы вновь приходят в равновесие с защитными. Эта стадия характеризуется повреждением сосудов, наличием большого количества некротических масс, выраженным отеком слизистой оболочки с лимфо- и капилляростазом. В зону повреждения привлекаются макрофаги, лимфоциты, плазматические клетки, а также факторы роста (эпидермальный, трансформирующие и др.); происходит образование различных антител, очищение язвы от продуктов распада; идут интенсивные процессы коллагенообразования и регенерации эпителия, требующие значительных энергозатрат. Через 12 часов от начала формирования язвы определяется интенсивный синтез ДНК.

Третья. Стадия медленной регенерации (или позднего заживления). Продолжается 3-4 недели. Продолжают действовать факторы роста, иммунные механизмы, которые берут на себя основную роль защиты, более интенсивно функционируют ферментно-гормональные факторы. Все эти составляющие приводят к завершению эпителизации язвы, реконструкции микроциркуляции, дифференциации клеток и их созреванию.

Четвертая. Восстановление функциональной активности слизистой оболочки. Эта стадия может завершиться полным восстановлением функциональной активности клеток (выздоровление или продолжительная ремиссия) или не завершиться; в последнем случае ремиссия будет короткой, заболевание часто или непрерывно рецидивирует. В эту стадию в основном действуют гормонально-ферментные факторы.

Классификация

1. Форма заболевания:
 - 1.1. Впервые выявленная.
 - 1.2. Рецидивирующая.
2. Локализация язв:
 - 2.1. В желудке:
 - кардиальные и субкардиальные;
 - медиогастральные (тело, малая и большая кривизна);
 - антральные;
 - пилорического канала.
 - 2.2. В двенадцатиперстной кишке (бульбарные, постбульбарные).
3. Фаза процесса:
 - 3.1. Обострение (язвенный дефект, признаки воспаления в желудке или двенадцатиперстной кишке).
 - 3.2. Затухающее обострение (язвенный рубец, остаются признаки воспаления).
 - 3.3. Ремиссия (язвенный рубец, исчезновение проявлений воспаления).
4. Течение болезни:
 - 4.1. Тяжелое (обострение 3 раза в год и чаще).
 - 4.2. Среднетяжелое (обострение 2 раза в год).
 - 4.3. Легкое (обострение 1 раз в 1-2 года и реже).
 - 4.4. Латентное (отсутствие клинических признаков, язва выявляется случайно при рентгенографии или гастроскопии).
5. Секреторная функция:
 - 5.1. Повышенная.
 - 5.2. Нормальная.
 - 5.3. Сниженная.
 - 5.4. Ахлоргидрия.
6. Осложнения:
 - 6.1. Кровотечение.
 - 6.2. Пенетрация.
 - 6.3. Перфорация.
 - 6.4. Рубцовая деформация.
 - 6.5. Стеноз пилорического отдела:
 - компенсированный;
 - субкомпенсированный;
 - декомпенсированный.
 - 6.6. Малигнизация (язвы желудка).

Клиническая картина

ЯБ встречается у 5% взрослого населения в 3-7 раз чаще у мужчин, чем у женщин. Преобладают больные в возрасте 35-64 лет. Отмечена наследственная предрасположенность: пептическая язва наблюдается в 2-5 раз чаще у родственников больных. Отношение язв двенадцатиперстной кишки и язв желудка – 4:1.

Локализация язвы определяет основные клинические признаки.

1. Кардиальные и медиогастральные язвы – ранние (через 10-30 мин. после еды), обычно несильные боли в подложечной области, под мечевидным отрост-

ком (при язвах кардии и субкардиального отдела) с возможной иррадиацией за грудину, в левую половину грудной клетки или в левое подреберье. Изжога, отрыжка, тошнота, иногда рвота.

2. Язвы пилорического канала – сильные приступообразные без четкого ритма или нерезкие, нередко постоянные и не зависящие от еды боли в правой половине эпигастриальной области. Характерны тошнота, рвота после еды, похудание.
3. Язвы антрального отдела и двенадцатиперстной кишки – различной интенсивности «голодные», поздние (через 1-3 часа после еды), ночные боли в правой половине эпигастрия, около пупка с иррадиацией в спину (язвы задней стенки), правую половину грудной клетки и в правое подреберье. Рвота на высоте болей. Запоры. Выраженная сезонность обострений. В отличие от язв луковицы двенадцатиперстной кишки боли при внеульцеральных язвах более поздние (через 2-4 часа) и прекращаются не сразу, а через 15-20 мин. после еды или приема соды.
4. Сочетание язв двенадцатиперстной кишки и желудка (6-25% случаев) – полиморфизм клинических проявлений, частое отсутствие характерного ритма болей.

Для диагностики ЯБ существенно выявление резистентности (но не напряжения) правой или левой прямой мышцы живота, точечной болезненности при пальпации живота в зонах проекции желудка и двенадцатиперстной кишки (в дуоденальной точке, расположенной на середине линии, соединяющей пупок и точку пересечения правой срединно-ключичной линии с реберной дугой).

«Типичные» признаки ЯБ наблюдаются только у 25% больных. Возможны различные варианты болевого синдрома:

- появление или усиление болей после еды у пациентов с дуоденальной язвой;
- отсутствие зависимости между приемом пищи и болевыми ощущениями;
- постоянные, приступообразные или эпизодические боли.

К атипичным проявлениям ЯБ относятся также случаи безболевого течения с преобладанием в клинической картине диспепсических симптомов, кишечных расстройств (запоров), снижение веса тела или астено-невротического синдрома.

Осложнения язвенной болезни

1. Кровотечение

Отмечается у 15-20% больных с длительностью ЯБ от 15 до 25 лет, чаще при язвах двенадцатиперстной кишки (особенно постбульбарных), чем при язвах желудка. Массивное кровотечение проявляется внезапной слабостью, обильным потом, бледностью кожи, похолоданием конечностей, мягким учащенным пульсом, снижением АД. При быстром наполнении желудка из-

лившейся кровью возникает рвота чистой кровью. При незначительном кровотечении рвота не наступает сразу, а рвотные массы приобретают цвет «кофейной гущи». Дегтеобразный кал является поздним симптомом кровопотери, так как проявляется через 1-3 дня. Иногда при кровотечении исчезают болевые ощущения (симптом Бергмана). Окультная (скрытая) кровопотеря проявляется признаками железодефицитной анемии и положительной реакцией Грегерсена.

2. Пенетрация

Проникновение язвы до серозной оболочки и за ее пределы в соседние с желудком или двенадцатиперстной кишкой органы (печень, поджелудочную железу, кишечник и др.). Характерны длительный анамнез ЯБ, постоянные боли с иррадиацией в спину, подреберье; неэффективность лечения. Пенетрирующие язвы нередко кровоточат.

3. Перфорация

У 25% больных может быть клиническим дебютом ЯБ. Возникает чаще при локализации язвы на передней стенке антрального, пилорического отделов, двенадцатиперстной кишки. Перфорации нередко предшествует усиление болей, нерезкое напряжение мышц брюшной стенки (преперфоративное состояние).

Главные признаки: внезапное появление острой «кинжальной боли» в верхней половине живота с быстрым распространением по всему животу, рвота, замедление пульса, повышение температуры, «доскообразный» живот, исчезновение печеночной тупости. После острого начала возможно кратковременное улучшение состояния больного с последующим развитием картины разлитого перитонита.

4. Декомпенсированный стеноз пилородуоденального отдела

Похудание, сухость кожи и слизистых, ощущение тяжести или давления в подложечной области, отрыжка с запахом сероводорода, тошнота, рвота во второй половине дня и вечером (в рвотных массах остатки пищи, съеденной накануне), «шум плеска», видимая судорожная перистальтика.

При субкомпенсированном стенозе названные признаки выражены незначительно.

5. Малигнизация язвы желудка (в 2-10% случаев)

Слабость, снижение аппетита, похудание, изменение характера болей, которые становятся постоянными и не уменьшаются от приема пищи или антацидов, проявления анемического синдрома – это основные клинические признаки, позволяющие предположить раковое перерождение язвы.

Лабораторные данные

Возможны умеренный эритроцитоз, анемия, положительная реакция Грегерсена.

При декомпенсированном стенозе пилородуоденального отдела определяются гипохлоргидрия, гипокалиемия, азотемия и алкалоз.

Диагностическое значение исследования желудочной секреции невелико. Почти у половины больных с дуоденальной язвой отмечаются нормальные показатели секреции соляной кислоты. В случаях, когда отношение ВАО/МАО $> 0,6$, необходимо определение уровня гастрина крови для исключения синдрома Золлингера-Эллисона (гастриномы), хотя ВАО может быть повышенной и при дуоденальной язве. У больных язвой желудка бывают разные варианты секреции соляной кислоты. Выявление гистаминоустойчивой ахлоргидрии у этих больных требует проведения обследования для дифференциации с язвенными формами рака желудка (ахлоргидрия при раке желудка определяется примерно в 25% случаев).

Определение НР в биоптатах слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки. Частота инфицирования НР больных язвой желудка составляет 50-70%, а дуоденальной язвой – 80-100%.

Инструментальные методы исследования

1. Эндоскопия.

- 1.1. Точность эндоскопической диагностики язвы (95%) значительно выше рентгенологической (60-75%). При отсутствии противопоказаний эндоскопический метод исследования предпочтительнее рентгенологического.
- 1.2. Гастродуоденоскопия безусловно показана:
 - если рентгенологическое обследование не выявило изменений в желудке или двенадцатиперстной кишке у пациента с клиническими проявлениями язвенной болезни;
 - для исключения язвенных форм рака желудка или малигнизации язвы (биопсия и морфологическое исследование);
 - для контроля эффективности лечения.

Эндоскопическое описание язвы:

- виды – острая, хроническая;
- стадии развития – активная, рубцующаяся, незрелого «красного» рубца, формирующегося 4-6 недель, зрелого «белого» рубца (3-6 месяцев);
- размеры – небольшая (менее 0,5 см), средняя (0,5-1 см), крупная (1,1-3 см), гигантская (более 3 см).

Рентгенологические признаки ЯБ:

- симптомы «ниши» и «депо» контрастного вещества;
- воспалительный вал;
- конвергенция складок;
- проявления гиперсекреции;
- спазм привратника и другие нарушения тонуса и перистальтики;
- признаки стеноза пилородуоденального отдела.

Дифференциальный диагноз

1. Симптоматические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки;
 - 1.1. Стрессовые:
 - после обширных операций, тяжелых ранений и множественных травм, при распространенных ожогах (язвы Карлинга), кровоизлияниях в головной мозг (язвы Кушинга), шоке и других острых состояниях.
 - 1.2. Эндокринные:
 - синдром Золлингера-Эллисона, гиперпаратиреоз, болезнь Иценко-Кушинга.
 - 1.3. Лекарственные:
 - препараты с вероятным ульцерогенным действием: ацетилсалициловая кислота, индометацин, бутадиион, глюкокортикоиды, атофан, кофеин, резерпин.
 - 1.4. Язвы, возникшие на фоне заболеваний внутренних органов:
 - панкреатогенные;
 - гепатогенные;
 - при хронических заболеваниях легких с дыхательной недостаточностью и болезнях сердца с недостаточностью кровообращения.
 - 1.5. Язвы при хроническом абдоминальном ишемическом синдроме.
 - 1.6. Симптоматические гастродуоденальные язвы часто бывают множественными, без выраженного болевого синдрома, сезонности и периодичности обострений. Иногда первым клиническим проявлением язв становится кровотечение или другое осложнение.
2. Язвенные формы рака желудка (первично-язвенная форма, блюдцеобразный рак, рак из хронической язвы, инфильтративно-язвенная форма).
Гастроскопия и гистологическое исследование биоптатов являются решающими методами дифференциальной диагностики доброкачественной язвы и злокачественного изъязвления.
3. Хронический гастрит типа В, первичный дуоденит (варианты «предъязвенного состояния»).
4. Вторичные дуодениты при заболеваниях желчных путей и поджелудочной железы.
5. Пролабирование слизистой желудка в луковицу двенадцатиперстной кишки.
6. Функциональная желудочная диспепсия («раздраженный желудок»).

Лечение

I. Госпитализация

1. Показания для госпитализации в хирургический стационар:
 - острое кровотечение или угроза его возникновения (налет темного цвета и (или) тромбированные сосуды на дне язвы при эндоскопии);
 - пенетрация, перфорация;

- резкая деформация желудка или двенадцатиперстной кишки, стеноз привратника.
- 2. Показания для лечения в терапевтическом (гастроэнтерологическом) стационаре:
 - больные с большими (более 1 см), глубокими язвами и выраженным, упорным болевым синдромом;
 - пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями;
 - пациенты пожилого и старческого возраста с большими (или гигантскими) язвами;
 - больные, у которых 2-недельное правильно проведенное медикаментозное лечение было недостаточно эффективным.
- 3. Амбулаторное лечение показано:
 - больным любого возраста без сопутствующих тяжелых заболеваний, с неосложненными формами ЯБ независимо от размеров язвы (за исключением гигантских), умеренным или значительным, но нестойким болевым синдромом;
 - пациентам с нерезкой деформацией желудка и двенадцатиперстной кишки без признаков стенозирования этих органов;
 - больным с длительно незаживающими язвами после стационарного обследования и лечения.

II. Отношение к курению

Прекращение курения или уменьшение суточного количества сигарет, если больной не может перестать курить, положительно влияют на сроки исчезновения болевых ощущений и рубцевания язвы, частоту рецидивов ЯБ.

III. Исключение ulcerогенных лекарств

Эти рекомендации относятся, прежде всего, к ацетилсалициловой кислоте и другим нестероидным противовоспалительным препаратам и, в меньшей степени, к глюкокортикоидам, резерпину, кофеину, атофану.

IV. Диета

1. Необходимость строгого диетического режима (столы 1а, 1б, 1 по Певзнеру) не подтверждается экспериментальными данными и клиническими наблюдениями:
 - так называемая грубая пища (из зерновых продуктов, фрукты, овощи) при трех- или четырехкратном ее приеме переносится не хуже более частого приема пищи, приготовленной по правилам механического, химического и термического щажения слизистой оболочки желудка. Более того, частый (через 2-3 часа) прием пищи (например, молока и сливок) вызывает постоянное обильное выделение соляной кислоты. Сокогенное действие молочных продуктов более значительное, чем у обычно запрещаемых фруктовых соков и пряностей.

2. Основные диетические рекомендации при ЯБ:
 - выбор продуктов и способов приготовления пищи в зависимости от индивидуальной переносимости (но предпочтительнее варианты диеты № 1);
 - соблюдение режима питания (прием пищи в определенное время с привычной для больного частотой, но не в ночные часы).

V. Лекарственные средства для лечения ЯБ

Терапия выбора язвенной болезни – это эрадикация инфекции *H. pylori*, которая позволяет добиться успешного заживления язвы, предотвратить рецидивы заболевания, избежать развития осложнений. Современные подходы к диагностике и лечению инфекции *H. pylori*, отвечающие требованиям доказательной медицины, отражены в итоговом документе конференции, которая прошла в г. Маастрихт 21-22 сентября 2000 г. Положения этого документа являются основным руководством по проблеме *H. pylori* в странах Европейского Союза.

Второе Маастрихтское соглашение ставит на первое место среди показаний к антигеликобактерной терапии язвенную болезнь, причем особо отмечено, что эрадикационная терапия при язвенной болезни является необходимым лечебным мероприятием, и обоснованность ее использования при этом заболевании базируется на очевидных научных фактах.

Итоговый документ Маастрихтской конференции (2000 г.) впервые предлагает планировать лечение инфекции *H. pylori*, предусматривая возможность его неудачи. Поэтому предлагается рассматривать его как единый блок, включающий не только эрадикационную терапию первой линии, но и в случае сохранения *H. pylori* – второй линии.

Важно отметить, что число возможных схем антигеликобактерной терапии сокращено. Для тройной терапии предлагается всего две пары антибиотиков, для квадротерапии в качестве антибактериальных агентов предусмотрены только тетрациклин и метронидазол.

Терапия первой линии: ингибитор протонной помпы (или ранитидин, висмут цитрат) в стандартной дозе 2 раза в день + кларитромицин (К) 500 мг 2 раза в день + амоксициллин (А) 1000 мг 2 раза в день или метронидазол 500 мг 2 раза в день. Тройная терапия назначается, как минимум, на 7 дней.

Сочетание кларитромицина с амоксициллином предпочтительнее, чем кларитромицина с метронидазолом, так как может способствовать достижению лучшего результата при назначении лечения второй линии – квадротерапии.

В случае отсутствия успеха лечения назначается терапия второй линии: ингибитор протонной помпы в стандартной дозе 2 раза в день + висмута субсалицилат/субцитрат (Де-нол) 120 мг 4 раза в день + метронидазол 500 мг 3 раза в день + тетрациклин 500 мг 4 раза в день. Квадротерапия назначается, как минимум, на 7 дней.

Если препараты висмута не могут быть использованы, в качестве второго лечебного курса предлагаются тройные схемы лечения на основе ингибиторов протонной помпы. В случае отсутствия успеха второго курса лечения дальнейшая тактика определяется индивидуально в каждом конкретном случае.

Второе Маастрихтское соглашение подчеркивает, что при неосложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки нет необходимости продолжать антисекреторную терапию после проведения курса эрадикационной терапии. Ряд клинических исследований показал, что после удачного эрадикационного курса заживление язвы действительно не требует дальнейшего назначения медикаментов.

VI. Санаторно-курортное лечение

Больным с неосложненной ЯБ в фазах затухания, обострения и ремиссии можно рекомендовать санаторно-курортное лечение (питьевые минеральные воды, физиотерапия).

VII. Хирургическое лечение

Операция безусловно показана в случаях пенетрации, перфорации язвы, стеноза пилородуоденального отдела с выраженными эвакуаторными нарушениями и профузного желудочно-кишечного кровотечения.

VIII. Лечение симптоматических язв желудка и двенадцатиперстной кишки

Проводится одновременное лечение основного заболевания и гастродуоденальных изъязвлений, которые лечатся так же, как и ЯБ.

IX. Вторичная профилактика (диспансеризация)

1. Показания для непрерывного противорецидивного лечения (2-3 года и более):

- ЯБ с длительным течением и частыми рецидивами;
- больные с осложнениями ЯБ в прошлом (кровотечение, перфорация и т. д.);
- больные, злоупотребляющие курением и алкоголем;
- пациенты с плохим хирургическим прогнозом;
- сочетание ЯБ с заболеваниями, при которых вероятно развитие пептической язвы (хронические болезни легких, сердца, печени, поджелудочной железы, гиперпаратиреоз и др.);
- случаи длительной терапии глюкокортикостероидами и нестероидными противовоспалительными средствами.

Для непрерывного лечения используются ранитидин по 150 мг, фамотидин по 20 мг или омепразол по 20 мг на ночь.

2. Больным с впервые выявленной или редко рецидивирующей ЯБ проводятся сезонные профилактические курсы лечения продолжительностью 1-2 месяца. Для этого назначаются ранитидин по 150 мг на ночь, гастроцепин по 50 мг на ночь, сукральфат по 0,5-1 г за 30 мин. перед завтраком и на ночь и другие препараты, а также антихеликобактерные средства (см. схемы эрадикации).

Противорецидивное лечение прекращается, если ремиссия ЯБ продолжается более 5 лет.

Прогноз

Зависит от формы и тяжести ЯБ, а также от варианта и продолжительности превентивного лечения, проведение которого предупреждает рецидивы болезни (почти 70% больных при двухгодичном непрерывном приеме ранитидина). При пролонгированной терапии возможны бессимптомные обострения заболевания.

Определение

Хронический холецистит – это воспаление желчного пузыря, преимущественно бактериальной этиологии.

Эпидемиология

Частота встречаемости составляет 6-7 на 1000 человек населения. Женщины болеют чаще мужчин в 3-4 раза.

Этиология

Условно-патогенная флора, чаще грамотрицательная:

- кишечная палочка (40% случаев);
- стафилококки (15% случаев);
- энтерококки (15% случаев);
- стрептококки (10% случаев);
- протей (2% случаев);
- дрожжевые грибы (2% случаев);
- синегнойная палочка, шигеллы, протозойная инфекция, смешанная инфекция (2% случаев).

Предрасполагающие факторы:

1. Застой желчи, которому способствуют:
 - нарушение режима питания (ритм, количество и качество);
 - психоэмоциональные факторы;
 - гиподинамия;
 - нарушения иннервации различного генеза;
 - запоры;
 - беременность;
 - нарушение обмена веществ, приводящее к изменению химических свойств желчи (ожирение, атеросклероз, сахарный диабет и пр.);
 - органические нарушения путей оттока желчи.
2. Сенсибилизация организма к различным бактериям.
3. Повреждение стенок желчного пузыря:
 - раздражение слизистой оболочки желчного пузыря желчью с измененными физико-химическими качествами;
 - травматизация конкрементами;
 - раздражение панкреатическими ферментами, затекающими в общий желчный проток.

Патогенез

Пути попадания микрофлоры: гематогенный, лимфогенный, контактный из общего желчного протока или из внутривенных протоков.

Хронический холецистит часто связан с паразитарной инфекцией (описторхоз, фасциоллез, лямблиоз, аскаридоз и др.). Она приводит к холангиту, гепатиту, билиарному циррозу, чаще у таких больных встречаются панкреатиты.

Застой желчи изменяет хелатохолестериновый индекс (снижение уровня желчных кислот и увеличение концентрации холестерина), что способствует образованию холестериновых камней.

Больным свойственны специфическая и неспецифическая сенсибилизация к различным факторам внешней среды, развитие аллергических реакций. В результате создается порочный круг – воспаление способствует поступлению в кровь микробных антигенов, что приводит к сенсибилизации, а последняя поддерживает хроническое течение холецистита и способствует его рецидивированию.

Классификация (А. М. Ногаллер, 1979 г.)

1. По форме:
 - 1.1. Бескаменный.
 - 1.2. Каменный.
2. По степени тяжести:
 - 2.1. Легкая форма (обострения 1-2 раза в год непродолжительные – 2-3 недели).
 - 2.2. Средней тяжести (обострения 5-6 раз в год затяжного характера).
 - 2.3. Тяжелая форма (обострения 1-2 раза в месяц с продолжительными желчными коликами).
3. По стадиям заболевания:
 - 3.1. Обострения.
 - 3.2. Стихающего обострения.
 - 3.3. Ремиссии (стойкой, нестойкой).
4. По наличию осложнений:
 - 4.1. Неосложненный
 - 4.2. Осложненный:
 - 4.2.1. Перихолецистит.
 - 4.2.2. Холангит.
 - 4.2.3. Перфорация желчного пузыря.
 - 4.2.4. Водянка.

4.2.5. Эмпиема желчного пузыря.

4.2.6. Образование камней.

5. По характеру течения:

5.1. Рецидивирующий.

5.2. Монотонный.

5.3. Перемежающийся.

6. Функциональное состояние желчного пузыря и желчевыводящих путей:

6.1. Дискинезия желчевыводящих путей по гипертонически-гиперкинетическому типу.

6.2. Дискинезия желчевыводящих путей по гипотонически-гипокинетическому типу.

6.3. Без дискинезии желчевыводящих путей.

6.4. Отключенный желчный пузырь.

Клиническая картина

1. Болевой синдром – в правом подреберье, ноющего, давящего характера с чувством тяжести. Это связано с гипокинезией желчевыводящих путей. При гиперкинезии – боль резкая, схваткообразная. Иррадиация может идти в правую лопатку, правую половину грудной клетки, ключицу, поясницу. Высокая интенсивность болей характерна для воспаления шейки пузыря (она может быть в эпигастрии и, иногда, в левом подреберье). Если боль возникает при тряске, то необходимо предположить наличие камней в протоках или пузыре. Боли провоцируются обильной, жирной, острой пищей, газированными напитками, психоэмоциональным напряжением.
2. Диспепсический синдром: тошнота, рвота, отрыжка, чувство горечи во рту по утрам, изменение аппетита, плохая переносимость некоторых видов пищи (жиры, алкоголь, уксус в продуктах и др.). Рвота не приносит облегчения.
3. Воспалительный синдром (при обострении): повышение температуры, все лабораторные признаки воспаления.
4. Нарушение функции кишечника: может быть вздутие живота, запоры (чаще).
5. Холестатический синдром возникает при закупорке желчных протоков, развивается механическая желтуха.
6. Холецисто-кардиальный синдром: боли в области сердца, сердцебиение
7. Астено-невротический синдром.

Диагностика

1. Сбор анамнеза. Выявление предрасполагающих факторов, перенесенных болезней печени и желчевыводящих путей и др.
2. Осмотр. При закупорке желчных протоков может наблюдаться желтушность кожных покровов, слизистых.
3. Пальпация. Поверхностная пальпация живота позволяет установить степень напряжения мышц брюшной стенки и область наибольшей болезненности. Точка желчного пузыря – точка пересечения

правой реберной дуги и наружного края правой прямой мышцы живота.

При глубокой пальпации можно определить следующие симптомы:

- Курвуазье (увеличенный желчный пузырь);
- Ортнера-Грекова (болезненность при поколачивании ребром ладони по правой реберной дуге);
- Кера (болезненность при пальпации в точке желчного пузыря на высоте вдоха);
- Мюсси-Георгиевского (болезненность при надавливании между ножками грудино-ключично-сосцевидной мышцы справа – «френикус-симптом»);
- Василенко (болезненность при поколачивании в точке желчного пузыря при задержке дыхания на высоте вдоха);
- Лепене (болезненность при поколачивании по правому подреберью).

4. Лабораторные исследования:

4.1. Общий анализ крови:

- вне обострения нет изменений;
- при обострении лейкоцитоз со сдвигом лейкоформулы влево, повышение СОЭ, увеличение эозинофилов.

4.2. Биохимический анализ крови:

- при обострении – повышение острофазовых показателей (содержание α_2 -глобулинов, уровень фибриногена и сиаловых кислот, серомукоида, увеличение содержания холестерина, триглицеридов, фосфолипидов). При закупорке – повышение связанного билирубина. Щелочная фосфатаза увеличивается из-за холелитиаза при обструкции общего желчного протока. Необходимо исследование АСТ, АЛТ.

4.3. УЗИ.

4.4. Фиброгастродуоденоскопия:

- позволяет оценить состояние большого дуоденального сосочка.

4.5. Дуоденальное зондирование:

- порция В при воспалении мутная, микроскопически – много лейкоцитов, слущенного эпителия. По скорости поступления порций А, В, С можно судить о гипер- или гипокинезии.

4.6. Непрерывное фракционное зондирование (проводится в специализированных стационарах).

4.7. Бактериологическое исследование:

- необходимо проводить быстро и во всех порциях.

4.8. Рентгенологические методы исследования с рентгенконтрастными веществами (пероральная холецистография, внутривенная холеграфия, ретроградная панкреатохолангиография и др.):

- можно найти неравномерность, извитость, изменения пузырного протока, перегибы, расширения;
- можно проводить с пробным желчегонным завтраком.

4.9. Компьютерная томография.

4.10. Лапароскопия.

4.11. Радионуклеидные исследования с одновременным исследованием печени.

Лечение

При обострении необходимо госпитализировать в стационар, при ремиссии – амбулаторное лечение.

Диета. В фазе обострения исключается жареная пища, тугоплавкие жиры, экстрактивные вещества. Питание дробное, преимущественно протертой и приготовленной на пару пищей (диета № 5а). Во время ремиссии рекомендуется вареная пища с ограничением содержащих холестерин и экстрактивные вещества продуктов и добавлением овощей и фруктов (диета № 5).

Медикаментозная терапия. Содержание медикаментозной терапии определяется фазой заболевания, выраженностью болевого синдрома, характером нарушений моторной функции желчного пузыря и желчевыводящих путей. Как правило, проводится комплексная терапия антибактериальными, противовоспалительными, желчегонными, спазмолитическими или желчегонными препаратами.

Антибактериальные средства

Выбор антимикробных препаратов:

Препараты выбора: амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, цефалоспорины II-III поколения (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон или цефоперазон) + метронидазол; цефоперазон/сульбактам.

Альтернативные препараты: ампициллин + аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин или нетилмицин) + метронидазол; цефепим + метронидазол; фторхинолоны в/в (ципрофлоксацин, офлоксацин или пefлоксацин) + метронидазол.

Антибактериальным действием обладает холеретик никодин (по 0,5-1 г за 30 мин. до еды 3-4 раза в день).

Продолжительность лечения антибактериальными средствами составляет 7-10 дней. При необходимости после 3-дневного перерыва лечение может быть повторено еще в течение 7-10 дней с учетом чувствительности микрофлоры, выделенной из желчи.

Противовоспалительные средства

Назначаются при выраженных признаках воспалительного процесса (повышение температуры, ускорение СОЭ, лейкоцитоз и др.) в течение 7-10 дней. Противовоспалительные препараты назначаются в том числе и как анальгезирующие средства:

- индометацин по 0,25 г 3 раза в день после еды;
- бруфен по 0,2 г 3 раза в день после еды;
- бутадиян по 0,15 г 4 раза в день после еды.

Желчегонные препараты

1. Холеретики (стимулируют образование желчи):

1.1. Истинные (увеличивают секрецию желчи и желчных кислот):

1.1.1. Содержащие желчные кислоты:

- холэнзим;
- холагол;
- холосас;
- дехолил.

1.1.2. Синтетические:

- циквалон;
- оксафенамид.

1.2. Растительного происхождения:

- мята перечная;
- пижма;
- шиповник;
- петрушка.

1.3. Гидрохолеретики (увеличивают водный компонент желчи):

- валериана;
- салицилат натрия;
- минеральная вода.

2. Холекинетики (повышают тонус желчного пузыря и снижают тонус желчевыводящих путей):

- сульфат магния;
- сорбит;
- ксилит;
- барбарис;
- холецистокинин;
- облепиховое и оливковое масла;
- М-холинолитики;
- нитросорбид;
- эуфиллин.

Холеретики противопоказаны при выраженном воспалении в желчном пузыре и протоках, при гепатитах. Холекинетики противопоказаны при дуоденальной и билиарной гипертензии.

Холеретики лучше использовать в фазе ремиссии и в сочетании с ферментными препаратами, а при гипокинетической дискинезии лучше использовать с холекинетиками.

3. Холинолитики, миолитики.

При гиперкинетическом типе дискинезии назначают спазмолитики (метацин, папаверин и т. д.). При гипокинетическом типе назначают препараты, содержащие желчные кислоты и холекинетики (тюбажи по Демьянову 2-3 раза в неделю). Во время ремиссии тюбажи делают 2 раза в месяц.

4. Применяют физиотерапию (грелки, индуктотермию, парафин на правое подреберье, ДДТ, теплый торф), оказывающую тепловое, спазмолитическое, успокаивающее действие. Показано санаторно-курортное лечение.

Хирургическое лечение (показания):

- длительное неэффективное консервативное лечение;
- «отключение» желчного пузыря или резкая его деформация;
- присоединение трудно лечимых панкреатита, холангита.

Лечение в фазе ремиссии

1. Диетический режим (стол № 5).
2. Профилактические лечебные курсы: желчегонные плюс спазмолитики или церукал в течение первых 10 дней месяца на протяжении 2-3 месяцев в весенне-осенний период.
3. Курсы лечения минеральными водами 4 недели 2 раза в год.

Прогноз

Удовлетворительный у больных с бескаменным холециститом при адекватном лечении обострений и диспансерном наблюдении. Необходимость оперативного лечения при этих условиях сравнительно редка. Наоборот, у пациентов с калькулезным холециститом благоприятный исход болезни зависит от проведения радикального лечения (холецистэктомия, литотрипсия) до развития осложнений и сопутствующих заболеваний (панкреатит, склерозирующий оддит и др.).

Желчнокаменная болезнь

Классификация желчных камней

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) распространена во всем мире. Она может протекать бессимптомно или приводить к широкому спектру клинических проявлений.

Существует два основных типа желчных камней: холестериновые и пигментные, различные по составу и патогенезу. Первые встречаются наиболее часто, соотношение их к пигментным во многом зависит от региона и популяции. Клинические синдромы, вызываемые камнями в желчном пузыре, не зависят от типа камня. Схематическое расположение камней в желчевыводящих путях показано на рис. 1.

Холестериновые камни. Состоят главным образом из холестерина (доля которого обычно >60%), муцина, билирубината, фосфата, карбоната и пальмитата кальция, а также небольших количеств других субстанций. «Чистые» (100%) холестериновые камни составляют примерно 10-15% всех холестериновых камней.

Некоторые камни содержат меньше, чем 60% холестерина, но имеют морфологические и микроструктурные признаки типичных холестериновых камней, их называют смешанными камнями.

Установлено, что нижеперечисленные факторы ассоциированы с высоким риском формирования холестериновых камней:

- пожилой возраст;
- женский пол;
- ожирение;
- беременность;
- быстрая потеря веса;
- неправильное питание.

Патогенез. Супернасыщение желчи холестерином (индекс насыщения холестерина >1) – необходимое, но не достаточное условие для образования этого типа камней. Значимым считается абсолютное или относитель-

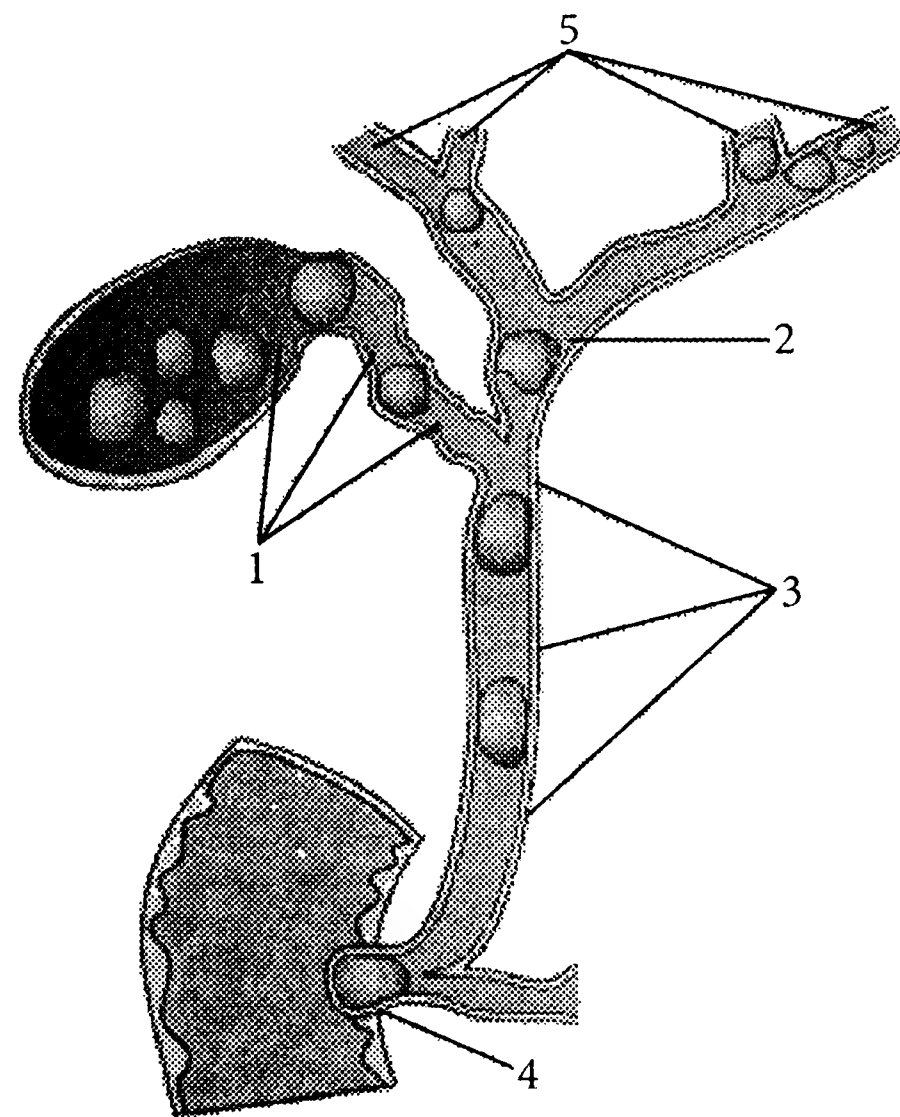


Рис. 1. Схематическое изображение возможных мест локализации желчных камней.

1 – желчный пузырь, шейка желчного пузыря, пузырный поток; 2 – общий печеночный поток; 3 – различные отделы общего желчного потока; 4 – ампула Фатерова соска; 5 – внутрипеченочные желчные протоки

ное повышение муцина, других пронуклеаторов и ионов кальция в желчном пузыре, а также снижение антинуклеаторных факторов. В некоторых случаях определенная роль отводится стазу желчного пузыря.

Начальным этапом в образовании холестериновых камней выступает нуклеация холестериновых монокристаллов из билиарных холестерино-фосфолипидных пузырьков и образования ядра камня путем агрегации кальциевых солей пигмента и/или муцина. Время нуклеации желчи (время до образования кристаллов холестерина) у пациентов с холестериновыми камнями значительно короче, чем у лиц из контрольных групп.

Пигментные камни. Состоят в основном из билирубина и солей кальция. Существует два типа пигментных камней: черные и коричневые.

Черные пигментные камни. Состоят из билирубината кальция и других соединений билирубина, муцина, кальциевых солей фосфата и карбоната и небольших количеств других субстанций. Обнаруживаются почти исключительно в желчном пузыре (редко в желчных протоках).

Состояния, связанные с риском развития этого типа камней, включают:

- пожилой возраст;
- цирроз печени;
- хронический гемолиз (в частности, серповидно-клеточная анемия и наследственный сфероцитоз),
- длительное полное парентеральное питание.

Коричневые пигментные камни. Состоят из билирубината кальция, холестерина, пальмитата кальция и других субстанций. Обнаруживаются главным обра-

зом в желчных протоках. В странах Восточной Азии коричневые пигментные камни часто определяются в желчном пузыре, в Западных странах – значительно реже. Большинство пациентов с коричневыми камнями в желчных протоках характеризуются наличием стаза и/или инфекции как предрасполагающих состояний. Этот тип камней может быть обнаружен у пациентов через много лет после холецистэктомии.

Патогенез. Преципитация кальциевых солей и пигмента является основным патофизиологическим механизмом. Неспособность поддерживать ионы кальция в растворе рассматривается как ключевой момент, который приводит к преципитации (осаждению) билирубината, фосфата и карбоната кальция. Считается, что муцин желчного пузыря действует как пронуклеаторный фактор.

Естественное течение ЖКБ

Бессимптомные желчные камни. У большинства пациентов с наличием желчных камней клиническая симптоматика отсутствует на протяжении многих лет. Ежегодно только у 1-2% из них появляется билиарная боль, при этом риск осложнений остается очень низким, поэтому таким пациентам профилактическая холецистэктомия не показана.

Билиарная боль. В настоящее время термину билиарная боль отдается предпочтение перед термином билиарная колика, поскольку первый отражает состояние, возникающее при временной обструкции пузырного протока не только камнями, но и сладжем.

Локализация. Наиболее часто боль локализуется в эпигастрии. Она может иррадиировать в область правой лопатки или в правое плечо. Иногда боль может ощущаться в области мечевидного отростка.

Интенсивность, характер. Боль может быть разной степени выраженности и характера. Описывается как давящая, сходная с зубной, колющая, схваткообразная или как чувство тяжести. Пациенты, ощущая боль, не могут найти удобного положения для ее уменьшения, и могут все время двигаться. У некоторых больных на фоне приступа появляется тошнота, рвота – явление достаточно редкое. Симптомы интоксикации отсутствуют.

Начало и продолжительность приступа. Боль имеет внезапное начало и длится обычно от 15-30 минут до 3-4 часов (иногда до 6-8 часов). Продолжительность болевого приступа более 12 часов бывает в тех случаях, когда развивается острый холецистит. После того, как болевой приступ проходит, у пациента в течение некоторого времени остается неприятное ощущение в области живота.

Периодичность. Болевые приступы могут развиваться ежедневно, один раз в неделю, месяц, год или реже. В очень редких случаях бывает всего один приступ. У отдельных пациентов интервал между эпизодами имеет тенденцию оставаться одним и тем же в течение длительного периода времени.

Типичность приступа. Во многих случаях билиарная боль может иметь не все вышеперечисленные признаки и отличается от типичной по одному или более

клиническим проявлениям, например по местоположению, длительности или характеру.

Течение. Если у пациента развился первый эпизод билиарной боли, вероятность появления последующих эпизодов высокая и составляет примерно 75% в последующие два года. Риск развития серьезных осложнений (острый холецистит, панкреатит или холангит) у пациента после первого эпизода билиарной боли, составляет примерно 1% в год последующего наблюдения. Чаще, примерно 2% в год, это наблюдается, если обнаружена окклюзия пузырного протока по данным пероральной холецистографии.

Дифференциальный диагноз. Часто могут определяться лишь слабо выраженные абдоминальные симптомы или нерезкие боли в нижней части грудной клетки или правом верхнем квадранте живота. В таких случаях не всегда удается найти взаимосвязь между наличием камней и этими нечеткими симптомами. Следует проводить дифференциальный диагноз со следующими заболеваниями:

- язвенная болезнь;
- холедохолитиаз;
- панкреатит;
- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ);
- стенокардия;
- кишечная непроходимость;
- заболевания печени;
- синдром раздраженной кишки (СРК);
- нефролитиаз.

Тщательный анализ клинических симптомов, дальнейшее обследование, динамическое наблюдение и, возможно, эмпирическое лечение по поводу ГЭРБ или СРК, могут прояснить клиническую картину.

Термин «хронический холецистит» в клинической практике применяется, чтобы описать повторные приступы билиарной боли. Однако не установлено четкой корреляции между патологическими изменениями в желчном пузыре и клиническими симптомами. Поэтому термин может использоваться только при наличии гистологических изменений в желчном пузыре.

Диагноз. Ультразвуковое исследование (УЗИ) служит методом выбора диагностики камней желчного пузыря (чувствительность $\approx 95\%$). При УЗИ можно также визуализировать желчные протоки, печень и поджелудочную железу и, таким образом, получить необходимую дополнительную информацию.

Камни в желчных протоках могут быть обнаружены на УЗИ только в 30% случаев. Основным методом их выявления рассматривается холангиография, преимущественно эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ). Реже используется чрескожная чреспеченочная холангиография (ЧЧХГ) или интраоперационная холангиография во время холецистэктомии.

Чувствительность эндоскопического УЗИ (ЭУЗИ) в обнаружении камней в протоках приближается к таковой ЭРХПГ и составляет более 90%.

Около 15% камней желчного пузыря можно выявить на обзорной рентгенограмме органов брюшной полости.

Компьютерная томография (КТ) дает более обширную информацию, нежели обзорный снимок, но ее чувствительность в обнаружении желчных камней значительно ниже по сравнению с УЗИ.

Пероральная холецистография используется не часто, но может дать информацию о состоянии проходимости пузырного протока и о составе камней, что учитывается при определении показаний к медикаментозной литолитической терапии.

В последние годы все шире применяется магнитно-резонансная холангиография (МРХ) как метод исследования анатомии желчных протоков и выявления камней.

Диагностика «скрытого» литиаза. Речь идет о клинических симптомах холелитиаза при отрицательных результатах УЗИ. В этих случаях диагностическую информацию дает микроскопическое исследование образца желчи, собранного при эндоскопическом исследовании. Обнаружение кристаллов холестерина с высокой степенью достоверности свидетельствует в пользу присутствия камней. Наличие кристаллов (гранул) пигментов имеет меньшее диагностическое значение. ЭУЗИ представляет ценную информацию о наличии сладжа или камней в желчном пузыре.

Плановое лечение ЖКБ. Хирургическое лечение. В настоящее время считается, что при бессимптомных желчных камнях холецистэктомия проводить не следует (за некоторыми исключениями, например, при «фарфоровом» желчном пузыре).

Плановые операции по поводу билиарной боли. Лапароскопическая холецистэктомия служит операцией выбора при лечении симптоматических желчных камней. На решение вопроса о времени операции сильно влияет отношение пациента. В действительности, по инициативе многих пациентов хирургическое вмешательство откладывают на месяцы или даже годы.

В 5% случаев вместо планируемой лапароскопической холецистэктомии, обычно из-за плотных спаек или других анатомических особенностей, по решению хирурга, проводят открытую холецистэктомию. Иногда попытка лапароскопической холецистэктомии обречена на неудачу, из-за обширных рубцов в области правого верхнего квадранта живота, оставшихся после предыдущих операций.

Прежде чем на основании клинических данных и результатов дополнительного исследования будет принято решение о плановой холецистэктомии, следует исключить наличие камней в холедохе.

Исключение холедохолитиаза. Около 5-10% пациентов, которым проводят холецистэктомию, имеют камни в холедохе, часто без каких-либо симптомов.

В настоящее время нет единого мнения об обязательном исследовании общего желчного протока на наличие камней у всех пациентов перед плановой лапароскопической холецистэктомией. Ряд клиницистов считают такую диагностику необходимой, несмотря на высокую частоту отрицательных результатов. Другие предпочитают выжидательную тактику с последующим послеоперационным исследованием при необходимости.

Показания для проведения ЭРХПГ перед лапароскопической холецистэктомией:

- желтуха;
- значительное повышение (более 3 раз) активности щелочной фосфатазы (ЩФ), аспарагиновой или аланиновой аминотрансфераз (АСТ, АЛТ);
- расширение холедоха по данным УЗИ;
- симптомы холангита.

В качестве альтернативного подхода для выявления камней холедоха используется интраоперационная холангиография или холангиоскопия через пузырный проток.

При открытой холецистэктомии общий желчный проток доступен для прямой холангиографии, и предоперационная ЭРХПГ в этих случаях не применяется.

Медикаментозное лечение. Соли желчных кислот – урсodeоксихолевая кислота и хенодеоксихолевая кислота применяются перорально.

Этот метод лечения рекомендуется для лечения пациентов при наличии у них противопоказаний для хирургического вмешательства или в случаях их отказа от операции.

Необходимым условием успешного лечения определенно считается проходимость пузырного протока, что определяется на основании результатов пероральной холецистографии.

Эффективность этого метода лечения зависит от правильного отбора больных для литолитической терапии. При соблюдении всех критериев эффективность составляет 80-100%. К числу таких критериев относятся размеры конкрементов (не более 10 мм), их характер – только холестериновые (рентгеннегативные), форма – округлые или овальные, поверхность – гладкая или в виде тутовой ягоды. Если камни «плавающие», то частота растворения увеличивается. Подобная терапия не рекомендуется при больших камнях (>20 мм). Все эти критерии определяются по данным УЗИ.

Лечение желчными кислотами не рекомендуется пациентам с частыми или тяжелыми приступами билиарной боли, так как максимальный эффект достигается не раньше, чем через 12-24 месяца.

Урсodeоксихолевая (урсосан) кислота служит препаратом выбора. Хенодеоксихолевая кислота применяется реже из-за его побочных эффектов. Доза урсосана составляет 10 мг/кг в день, суточная доза – 600-900 мг однократно на ночь. Побочные эффекты развиваются редко: транзиторная диарея встречается менее чем у 5% больных.

Динамическое наблюдение проводится каждые 6 месяцев с помощью УЗИ. Препарат принимают до полного растворения конкрементов + 3 месяца после для профилактики рецидива камнеобразования.

Другие методы лечения. В ряде стран для лечения ЖКБ используется экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия. После литотрипсии, фрагменты камней растворяются посредством пероральной литолитической терапии.

Метод чрескожного удаления камней желчного пузыря под контролем рентгеноскопии используется редко.

Определение

Хронический гепатит (ХГ) – воспалительное заболевание печени продолжительностью более 6 месяцев (определение экспертов ВОЗ).

ХГ – это полиэтиологический рецидивирующий диффузный деструктивно-воспалительный процесс, морфологически характеризующийся персистенцией некрозов, воспалением, фиброзом при сохранении общей архитектоники печени.

Эпидемиология

Около 600 млн. человек на земле страдают ХГ. Распространение гепатитов по земле неоднородно. Так, в странах Европы частота ХГ снижается, в то время как в странах Средиземноморья растет. Хуже того, хронический гепатит «молодеет».

Вирусные гепатиты – наиболее частая причина развития заболеваний печени. В настоящее время описано 7 гепатотропных вирусов – А, В, С, D, E, G, TTV. Из них наибольшую проблему представляют вирусы гепатита В (ВГВ), С (ВГС) и D (ВГД) в связи с высокой частотой развития хронических форм инфекции и в последующем таких тяжелых поражений печени, как цирроз и ГЦК. По данным ВОЗ, в мире около 400 млн носителей ВГВ и 170 млн инфицированных ВГС. У 350 млн пациентов имеет место ХГВ и у 127 млн – ХГС. ВГВ является причиной смерти 1-2 млн пациентов в год, смертность от осложнений ХГВ занимает 9 место в общей структуре смертности. Частота развития ХГВ у пациентов, перенесших острую инфекцию, составляет 5% у взрослых, 10% у подростков и около 90% при перинатальном инфицировании. Частота развития ХГС после острой инфекции 75-85%.

Этиология

1. В большинстве случаев ХГ является исходом острого гепатита В, В+D, или С (ни А, ни В).
2. Лекарственные препараты (тубазид, сульфаниламиды, тетрациклины, допегит, аминазин и др.), гепатотоксические вещества (хлорированные углеводо-

роды, нафталин, бензол, мышьяк, фосфор и др.), алкоголь.

3. Идиопатический ХГ (аутоиммунный).

Патогенез

1. Биологический цикл развития вируса гепатита В включает фазы его репликации и интеграции в геном печеночной клетки. Поражение гепатоцитов – следствие реакции цитотоксических лимфоцитов на антигены вируса (иммунный цитолиз). Главной мишенью для этих клеток является HBsAg, накопление которого на нарушенной цитоплазматической мембране гепатоцита характерно для репликационной фазы вирусной инфекции и положительно коррелирует с увеличением титров HBsAg в сыворотке крови.

При взаимодействии вируса и иммунной системы возможны следующие исходы:

- отсутствие иммунной реакции на возбудитель и хроническое бессимптомное вирусоносительство;
 - острый некроз гепатоцитов;
 - полная элиминация вируса и выздоровление;
 - недостаточная иммунная реакция (неполная элиминация вируса) и развитие ХГ.
2. Медикаменты, химические вещества и алкоголь оказывают прямое повреждающее действие на печеночные клетки.
 3. Аутоиммунный гепатит появляется в связи с угнетением Т-супрессорной популяции лимфоцитов. В крови появляются антитела к ядрам, митохондриям, гладкомышечным клеткам и специфическому липопротеиду гепатоцитов. Эти антитела стимулируют цитолиз гепатоцитов лимфоцитами – киллерами печени.

Интересно вспомнить некоторые патогенетические особенности отдельных вариантов хронического вирусного гепатита.

Хронический гепатит В связан с персистенцией ДНК-содержащего вируса (HBV), геном которого может существовать в эписомальной (свободной) и хромосомальной (интегрированной) формах. Были выделены две биологические фазы развития HBV: ранняя

репликативная и поздняя нерепликативная (интегративная). В сыворотке крови в репликативной фазе циркулируют, наряду с HBsAg, HBcAg, анти-HBc, IgM, ДНК-HBV и ДНК-HBV-полимераза, которые признаны маркерами фазы репликации HBV. Исключение составляют мутантные вирусы, при репликации которых в кровь не поступает HBcAg. В ткани печени выявляются ДНК-HBV и HBcAg. Во время этой фазы возможна элиминация HBV как спонтанная, так и при использовании противовирусной терапии. С репликацией HBV в гепатоцитах связаны активность (некрозы гепатоцитов) и прогрессирование патологического процесса в печени. На более поздних стадиях развития HBV-инфекции происходит интеграция фрагмента ДНК-вируса, несущего гены HBsAg в ДНК гепатоцита с последующим кодированием и синтезом преимущественно HBsAg с участием ДНК-полимеразы гепатоцита. О переходе репликативной фазы в интегративную свидетельствуют сероконверсия HBcAg в соответствующие антитела (анти-HBc), исчезновение из сыворотки крови ДНК-HBV, ДНК-полимеразы и HBcAg из ткани печени. Интеграция генома HBV в геном гепатоцита сопровождается наступлением клинической и гистологической ремиссии хронических заболеваний печени вплоть до формирования хронического бессимптомного носительства HBsAg с минимальными изменениями в ткани печени.

Хронический гепатит С (ХГС) связан с персистенцией вируса гепатита С, геном которого представлен одноцепочной РНК. Выделяют несколько штаммов вируса, наиболее агрессивным считается штамм 1β. При репликации HCV в сыворотке обнаруживаются анти-HCV класса IgM и РНК-HCV, при прекращении репликации в течение длительного времени могут выявляться только анти-HCV IgG. Репликация вируса гепатита С всегда сочетается с наличием некрозов гепатоцитов (с активностью) и прогрессированием заболевания.

Хронический гепатит D (HDV-инфекция) обусловлен инфицированием небольшим дефектным РНК-содержащим вирусом, использующим в качестве оболочки HBsAg вируса гепатита В. Маркерами дельта-инфекции являются HDV-РНК и антитела к дельта-антигену класса IgM и IgG. Репликация HDV, как правило, сочетается с высокой активностью воспалительного процесса в печени.

Классификация (клинико-морфологическая)

1. Хронический персистирующий гепатит.
2. Хронический лобулярный гепатит.
3. Хронический активный гепатит:
 - с высокой активностью;
 - с умеренной активностью;
 - с минимальной активностью;
 - аутоиммунный (люпоидный) гепатит;
 - хронический гепатит с холестатическим синдромом – хронический холестатический гепатит.
4. Неспецифический реактивный гепатит.

Автором данной классификации является J. De Groote et al., она предложена Европейской ассоциацией по изучению печени в 1968 г. и вошла в одобренный ВОЗ 10-й пересмотр Международной классификации болезней.

Однако эта классификация в настоящее время не устраивает клиницистов и морфологов. Так, например, в стадии ремиссии ХАГ не имел морфологических различий с ХПГ. Это обстоятельство существенно затрудняло дифференциальную диагностику. Далее, изучение хронического вирусного гепатита С привело морфологов к заключению, что при этом заболевании полностью утрачены различия между ХПГ и ХАГ. Таким образом, классификация потеряла морфологическое обоснование для выделения основных нозологических форм.

Сегодня подвергается критике сам термин «хронический персистирующий», так как сочетание определений «хронический» и «персистирующий» дублируют смысловую нагрузку. Персистенция означает постоянство, продолжительность, поэтому персистирующий процесс может быть только хроническим.

Не оправдалось и прогностическое значение терминов ХАГ и ХПГ. Предполагалось, что ХПГ является доброкачественным заболеванием. Тактически диагноз ХПГ был необходим, чтобы больного оставили в покое. Однако клинико-морфологическое изучение хронического вирусного гепатита С показало, что при многолетнем малосимптомном течении заболевания по типу ХПГ у больных развивался цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома.

Итак, термины ХАГ и ХПГ устарели.

Международная группа ведущих гепатологов мира разработала новую классификацию хронических гепатитов, в основу которой заложен этиологический принцип. Эта классификация была обсуждена и принята на 10-м Международном конгрессе гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе в 1994 г. и одобрена российскими гастроэнтерологами в С.-Петербурге в 1995 г.

Классификация ХГ (г. Лос-Анджелес, 1994 г.)

1. **Аутоиммунные гепатиты (АИГ).** Морфологически – преимущественно перипортальные гепатиты с гипергаммаглобулинемией и выработкой антител к ткани печени. Самые тяжелые по прогнозу. Характерна положительная динамика заболевания под действием глюкокортикостероидов и иммунодепрессивной терапии. В зависимости от вида антител и клиники выделяют 3 типа АИГ:
 - 1.1. *I тип* – составляет 90% всех АИГ. Устаревшее название I типа АИГ – люпоидный гепатит, хронический гепатит с внепеченочными проявлениями. Характеризуется появлением антиактивных антител.
 - 1.2. *II тип* – составляет 4% всех АИГ. Болеют преимущественно дети в возрасте от 2 до 14 лет.

Характерны антитела к тиреоглобулину, островам Лангерганса. Поэтому II тип АИГ часто сочетается с зобом Хашимото, сахарным диабетом. При II типе – низкий уровень IgA. Этот тип АИГ быстрее прогрессирует в цирроз, чем I тип АИГ.

1.3. **III тип** АИГ выделен недавно, составляет 3% АИГ. Болеют преимущественно женщины в возрасте 30-60 лет. У больных выявляются антитела к цитоплазме гепатоцитов.

2. **Хронический гепатит В** – воспалительное заболевание печени, вызванное вирусом гепатита В, с длительностью течения 6 месяцев и более, с потенциальным переходом в цирроз печени или ассоциированное с ним.
3. **Хронический гепатит D** – воспалительное заболевание печени, вызванное вирусом гепатита D, сочетающееся с вирусным гепатитом В, так как для репликации вируса D нужен HBsAg, с длительностью течения 6 месяцев и более, с потенциальной возможностью перехода в цирроз печени или ассоциированное с ним.
4. **Хронический гепатит С** – воспалительное заболевание печени, вызванное вирусом гепатита С, с длительностью течения 6 месяцев и более, с возможностью перехода в цирроз печени или ассоциированное с ним. Диагностируется на основании выявления антител к вирусу гепатита С.

Необходимо помнить о коварности гепатита С. Его недаром называют «ласковым убийцей», так как у 75% больных острый гепатит С протекает бессимптомно, только с повышением уровня трансаминаз, но у 50% больных происходит переход в хронический гепатит С, а у 20-40% наблюдается развитие цирроза печени.

Для сравнения: острый гепатит В приводит к развитию цирроза печени в 10% случаев. Доказан и канцерогенный эффект вируса гепатита С.

5. **Хронический неспецифический гепатит** – воспалительное заболевание печени, вызванное неспецифическим вирусом, с длительностью течения 6 месяцев и более.
6. **Хронический гепатит неустановленной этиологии** – воспалительное заболевание печени неясной этиологии с длительностью течения 6 месяцев и более.
7. **Хронический гепатит, не классифицированный как вирусный или аутоиммунный** – воспалительное заболевание печени, вызванное гепатотропным вирусом или имеющее аутоиммунное происхождение (при невозможности точного разграничения этих этиологических факторов), с длительностью течения 6 месяцев и более.
8. **Хронический лекарственный гепатит** – воспалительное заболевание печени, вызванное побочным действием лекарств, с длительностью течения 6 месяцев и более.

Побочное действие может быть обусловлено:

- прямым токсическим действием препаратов или их метаболитов;
- идиосинক্রазией к препарату.

9. **Первичный билиарный цирроз** – хронический холестатический гранулематозный деструктивный процесс в междольковых и септальных желчных протоках аутоиммунной этиологии с потенциальным развитием цирроза печени или им сопровождающийся.
10. **Первичный склерозирующий холангит** – хроническое прогрессирующее фиброзное воспалительное заболевание, поражающее как внепеченочную, так и внутрипеченочную систему желчных протоков, ведущее к вторичному билиарному циррозу печени. Этиология неизвестна.
11. **Болезнь Вильсона-Коновалова** – хроническое воспалительное заболевание печени, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, сопровождающееся нарушением метаболизма меди, ведущее к быстро прогрессирующей печеночной недостаточности, хроническому гепатиту и циррозу печени или ассоциирующееся с этими осложнениями.
12. **Болезнь дефицита α_1 -антитрипсина печени** – хроническое заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, сопровождающееся снижением содержания α_1 -антитрипсина в сыворотке крови, со склонностью к хронизации и переходу в цирроз печени.

В клиническом диагнозе указывается не активность процесса, а стадия заболевания – обострение или ремиссия, например:

- хронический гепатит В, стадия ремиссии;
- аутоиммунный гепатит I типа, стадия обострения.

Циррозы печени рассматриваются не как самостоятельное заболевание, а как исход гепатитов. С точки зрения морфологов, цирроз – это законченный процесс, конечная стадия воспалительно-некротического и дистрофического процессов в печени. Поэтому введено понятие: «хронический гепатит, ассоциированный с циррозом печени». Например, если цирроз печени развился в результате хронического гепатита С:

- хронический гепатит С в стадии обострения, ассоциированный с циррозом печени.

И последнее, в новой классификации нет алкогольных гепатитов, алкогольных циррозов как самостоятельных нозологических форм. В силу своеобразия действия алкоголя на печень выделили особую самостоятельную нозологическую форму.

Алкогольная болезнь печени. Выделяют следующие варианты (они же стадии) алкогольной болезни печени:

- стеатоз;
- фиброз;
- алкогольный гепатит;
- цирроз печени;
- гепатоцеллюлярная карцинома.

Причем главную роль в прогрессировании алкогольной болезни печени играет острый алкогольный гепатит, который может протекать на фоне стеатоза, фиброза, хронического гепатита или цирроза печени. Именно острый алкогольный гепатит определяет тяжесть процесса и прогноз.

Сегодня изменились представления о структуре хронических диффузных болезней печени у алкоголиков. Установлено, что:

- в 40% это хронический вирусный гепатит С;
- в 40% миксты – хронический вирусный гепатит С плюс алкогольная болезнь печени;
- только в 20% – алкогольная болезнь печени.

Новая классификация хронических гепатитов отодвинула на второй план значение морфологического исследования биоптатов печени в формулировании диагноза. Клиницист проводит комплексное обследование для установления диагноза хронического гепатита, выясняет его этиологию, формулирует диагноз, лишь частично используя заключение морфологов, определяет стратегию и тактику дальнейшего обследования и лечения больного.

Клиническая картина

Проявления ХГ чрезвычайно разнообразны и зависят от формы ХГ, стадии процесса (обострение или ремиссия) и определяются выраженностью основных клинических синдромов:

- цитолитического;
- гепатодепрессивного;
- мезенхимально-воспалительного;
- астено-вегетативного;
- диспептического;
- холестатического;
- геморрагического;
- синдрома гиперспленизма.

Хронический гепатит в стадии ремиссии (интегративная фаза хронических вирусных гепатитов)

Ведущие синдромы – диспептический, астеновегетативный. Жалоб, как правило, нет. В отдельных случаях могут быть жалобы на ощущение тяжести или тупые боли в правом подреберье, диспептические признаки (тошнота, отрыжка, горечь во рту), астеновегетативный синдром (быстрая утомляемость, раздражительность, нарушение сна).

При осмотре: иктеричность склер у 1/5 больных, пальмарная эритема, незначительная гепатомегалия (печень уплотненная, с ровной поверхностью и закругленным краем), спленомегалия перкуторно у 1/4 больных.

Диагностические исследования

1. Биохимические исследования крови. Изменения биохимических показателей незначительны и непостоянны.

- 1.1. Полтора-двукратное повышение активности аминотрансфераз (цитолитический синдром).
- 1.2. Диспротеинемия за счет уменьшения альбуминов (гепатодепрессивный и воспалительный синдромы).
- 1.3. Повышение величины тимоловой пробы (воспалительный синдром).
- 1.4. Небольшая гипербилирубинемия или нормальные показатели общего билирубина.
2. Маркеры вирусных гепатитов (маркеры фазы интеграции).
3. При УЗИ отмечается умеренная гепатомегалия, иногда небольшое увеличение селезенки.
4. Гистологическое исследование биоптатов печени: патологический процесс сосредоточен в портальных трактах, пограничная ткань не повреждена.

Хронический гепатит в стадии обострения или аутоиммунный гепатит (репликативная фаза вирусных гепатитов)

Ведущие синдромы – мезенхимально-воспалительный, гепатодепрессивный, цитолитический, холестатический, астено-вегетативный, диспептический, геморрагический, синдром гиперспленизма, системные проявления.

Жалобы

Чрезвычайно характерен астеновегетативный синдром: слабость, выраженная утомляемость, снижение работоспособности, резкое похудание (на 5-10 кг). Боли в области печени – постоянные, ноющие, весьма интенсивные; резко усиливаются после небольшой физической нагрузки. Признаки геморрагического синдрома: кровоточивость десен, носовые кровотечения, кожные геморрагии и др. Кожный зуд. Желтушный цвет кожных покровов. Лихорадка, вплоть до фебрильной. Диспептический синдром: постоянная, мучительная тошнота, усиливающаяся при приеме пищи. «Внепеченочные» жалобы: боли в суставах и мышцах, аменорея, снижение либидо, гинекомастия.

Объективное исследование

Похудание, гинекомастия у мужчин, пальмарная эритема, телеангиэктазия, иктеричность склер и желтушность кожи. Кожные кровоизлияния. Значительная гепатомегалия; печень болезненная, умеренно плотная, с гладкой поверхностью, с заостренным фестончатым краем. Спленомегалия (перкуторно и пальпаторно).

Системные проявления – узловатая эритема, плеврит, перикардит, геморрагический васкулит.

Диагностические исследования

1. Биохимические исследования крови:
 - 1.1. 5-10-кратное и более повышение активности трансаминаз (цитолитический синдром).

- 1.2. Показатели мезенхимально-воспалительного синдрома (гипергаммаглобулинемия, повышение в крови IgA, IgM, IgG, тимоловая и сулемовая пробы).
- 1.3. Показатели печеночно-клеточной недостаточности – гепатодепрессии (гипоальбуминемия, снижение активности холинэстеразы).
- 1.4. Гипербилирубинемия.
- 1.5. Увеличение показателей холестаза – активности ЩФ, содержания холестерина, β -липопротеидов, желчных кислот, 5-нуклеотидазы.
2. Маркеры вирусных гепатитов фазы репликации.
3. УЗИ –увеличенная печень с заостренным краем, акустическая неоднородность печени. Спленомегалия. Начальные признаки портальной гипертензии.
4. Гистологическое исследование биоптатов печени: определяются ступенчатые, мостовидные и мультилобулярные некрозы. Воспалительные инфильтраты захватывают портальные тракты, распространяясь на дольку и между дольками; пограничная пластинка разрушена.

Лечение

1. Базисная терапия (при всех ХГ):
 - 1.1. Диета № 5.
 - 1.2. Щадящий режим с ограничением физических и нервных нагрузок.
 - 1.3. Исключение бытовых и профессиональных вредностей, солнечной инсоляции, переохлаждения.
 - 1.4. Лечение кишечного дисбактериоза.
 - 1.5. Дезинтоксикационная терапия: раствор глюкозы в/в капельно, энтеродез, витамины.
 - 1.6. Лечение сопутствующих заболеваний.
2. Лечение ХГ в стадии ремиссии (интегративная фаза вирусных гепатитов):
 - 2.1. Базисная терапия.
 - 2.2. Гепатопротекторы (гептрал, урсофальк).
3. Лечение ХГ в стадии обострения (репликативная фаза вирусных гепатитов):
 - 3.1. Базисная терапия.
 - 3.2. Иммунодепрессанты.
 - 3.3. Глюкокортикоиды.
 - 3.4. Гепатопротекторы (гептрал, урсофальк).

Учитывая актуальность проблемы хронических вирусных гепатитов, необходимо подробнее остановиться на проблеме их лечения. Известные гепатологи еще до открытия противовирусных агентов высказывали мнение о необходимости этиотропной терапии хронических гепатитов. Однако возможность непосредственного воздействия на вирус появилась только в 80-е годы с появлением в арсенале терапевтических средств интерферонов- α (ИФН- α).

Целями противовирусной терапии хронического вирусного гепатита являются:

- элиминация или прекращение репликации вируса;
- купирование или уменьшение степени активности воспаления;
- предупреждение прогрессирования хронического гепатита с развитием отдаленных последствий, включая цирроз и гепатоцеллюлярную карциному.

В лечении хронических вирусных гепатитов В, С и D, а также острого гепатита С единственно эффективными на сегодняшний день остаются ИФН- α , как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими средствами (например, с синтетическими нуклеозидами, урсодезоксихолевой кислотой, антиоксидантами и др.).

Механизмы противовирусного действия ИФН- α недостаточно изучены. Предполагается, что последний ингибирует синтез специфических макромолекул, участвующих в репликации компонентов вируса и в сборе полного вириона. Кроме того, он оказывает иммуномодулирующее действие – повышает цитотоксический эффект Т-киллеров, активность НК-клеток и макрофагов, влияет на гуморальные факторы иммунитета.

Рекомендации по лечению хронического гепатита В (А. С. Ф. Лок, Б. Дж. Мак Махон, 2002) (табл. 1)

Современная терапия хронического гепатита В обладает ограниченной по продолжительности эффективностью.

Перед принятием решения о необходимости лечения следует тщательно взвесить такие факторы, как возраст пациента, степень тяжести болезни, вероятность достижения ответа на терапию, возможные нежелательные лекарственные реакции и осложнения.

У всех пациентов, за исключением пациентов с декомпенсированным циррозом печени, в качестве стартовой терапии может быть использован ИФН- α или ламивудин. К преимуществам ИФН- α относятся более короткая продолжительность терапии и отсутствие риска развития резистентности. Недостатками препарата являются его высокая стоимость и высокая частота нежелательных лекарственных реакций. Ламивудин по сравнению с ИФН- α является более экономически выгодным препаратом (если курс лечения составляет 1 год) и обладает хорошей переносимостью. Однако остаются неопределенными длительность ответа на терапию и клиническое значение формирования резистентных штаммов вируса.

1. HBeAg-позитивные пациенты с хроническим гепатитом В.

Уровень активности АЛт в сыворотке крови превышает нормальные значения в 2 раза и более или средняя/тяжелая степень гепатита по данным биопсии печени. Пациенты этой группы нуждаются в лечении. Терапия может приводить к достижению вирусологического, биохимического и гистологического ответов и улучшать клинический исход. Терапия

Таблица 1

Рекомендации по лечению хронического гепатита В

HBeAg	HBV ДНК ¹	АлАТ	Тактика лечения
+	+	Выше нормы менее чем в 2 раза	Низкая эффективность терапии как ИНФ-α, так и ламивудином Наблюдение пациента, рассмотрение вопроса о назначении терапии при повышении активности АлАТ в сыворотке крови
+	+	Выше нормы более чем в 2 раза	Терапия ИНФ-α или ламивудином; у пациентов с отсутствием ответа на терапию ИНФ-α и пациентов, имевших противопоказания к применению ИНФ-α, препаратом выбора является ламивудин
–	+	Выше нормы более чем в 2 раза	Терапия ИНФ-α или ламивудином, требуется длительный курс лечения
–	–	Выше нормы менее чем в 2 раза	Лечение не требуется
+/-	+	Цирроз печени	Компенсированный: терапия ИНФ-α (требует тщательного наблюдения) или ламивудином. Декомпенсированный: терапия ламивудином. Оптимальная продолжительность лечения не установлена, показана трансплантация печени
+/-	–	Цирроз печени	Компенсированный: наблюдение пациента. Декомпенсированный: трансплантация печени

Примечание. ¹Концентрация HBV ДНК > 10⁵ копий/мл. Это значение выбрано эмпирически и может быть ниже для пациентов с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В и с декомпенсированным циррозом печени.

может быть начата как ламивудином, так и ИНФ-α в связи с тем, что оба препарата обладают одинаковой эффективностью.

Нормальный уровень активности АлАТ в сыворотке крови или минимальное его повышение (менее чем в 2 раза выше нормальных значений). Эти пациенты не нуждаются в лечении, за исключением тех случаев, когда при биопсии печени обнаруживается высокая активность воспалительного и некротического процессов.

Дети с уровнем активности АлАТ в сыворотке крови, превышающем нормальные значения более чем в 2 раза. Пациенты этой группы нуждаются в терапии. Для лечения детей с хроническим гепатитом В одобрены 2 препарата: ИНФ-α и ламивудин.

- 2. HBeAg-негативные пациенты с хроническим гепатитом В** (уровень HBV ДНК в сыворотке крови составляет >10⁵ копий/мл, активность АлАТ превышает норму более чем 2 раза, средняя/тяжелая степень гепатита по данным биопсии печени) нуждаются в терапии. Лечение может быть начато ламивудином или ИНФ-α.
- 3. Пациентам с отсутствием эффекта на предшествующую терапию ИНФ-α** может быть назначен дополнительный курс лечения ламивудином при условии, что они соответствуют критериям, описанным выше.
- 4. Пациенты с декомпенсированным циррозом печени** нуждаются в терапии. Лечение должно быть согласовано с центрами по трансплантации печени. У пациентов с декомпенсированным циррозом печени не следует использовать ИНФ-α.
- 5. «Носителям HBsAg»** противовирусная терапия не показана.

Режимы дозирования

- 1. ИНФ-α назначается в виде подкожных инъекций.**

Рекомендуемая доза ИНФ-α для взрослых составляет 5 млн МЕ ежедневно или 10 млн МЕ 3 раза в неделю.

Рекомендуемая доза ИНФ-α для детей составляет 6 млн МЕ/м² 3 раза в неделю, при этом максимальная разовая доза составляет 10 млн МЕ.

Рекомендуемая продолжительность лечения для HBeAg-позитивных пациентов с хроническим гепатитом В составляет 16 нед.

Рекомендуемая продолжительность лечения для HBeAg-негативных пациентов с хроническим гепатитом В составляет 12 мес.

- 2. Ламивудин применяется внутрь.**

Рекомендуемая доза ламивудина для взрослых с нормальной функцией почек и отсутствием коинфекции ВИЧ составляет 100 мг/сут.

Рекомендуемая доза ламивудина для детей составляет 3 мг/кг/сут, при этом максимальная суточная доза составляет 100 мг.

Рекомендуемая продолжительность лечения для HBeAg-позитивных пациентов с хроническим гепатитом В составляет 1 год. Длительность терапии может быть увеличена у пациентов, у которых не произошла сероконверсия HBeAg. При этом необходимо тщательно взвесить преимущества продолжения лечения с возможным риском развития резистентности к препарату.

У пациентов с развитием «обострений инфекции на фоне терапии ламивудином», вызванных ламивудино-резистентными штаммами вируса, терапия может быть продолжена до тех пор, пока она сохраняет свои преимущества (достигаемая эффективность оценивается

на основании клинических данных, определения активности АлАТ и уровня HBV ДНК в сыворотке крови).

Рекомендуемая продолжительность лечения для HBeAg-негативных пациентов с хроническим гепатитом В составляет более 1 года. Однако оптимальная длительность терапии до настоящего времени не установлена.

Противовирусная терапия острого гепатита С

Показано, что применение ИФН-α при остром ВГС в течение первых 3-4 мес уменьшает риск развития хронического гепатита на 40-50%. Предполагается более выраженный ответ на терапию при режиме высоких доз и длительном курсе лечения, однако число исследований по данной проблеме ограничено.

Противовирусная терапия хронического гепатита С (Л. С. Страчунский, Ю. Б. Белоусов, С. Н. Козлов, 2003)

Существует 4 варианта терапии ХГС, которые в порядке возрастания эффективности можно разместить следующим образом:

- монотерапия ИФН-α;
- ИФН-α + рибавирин;
- монотерапия пег-ИФН;
- пег-ИФН + рибавирин.

На стадии клинических испытаний находится левовирин – левовращающий изомер рибавирина, который, по предварительным данным, реже вызывает НР.

Выбор антимикробных препаратов

В настоящее время в качестве стартовой терапии рассматривается комбинация ИФН-α + рибавирин. Кроме того, она показана пациентам, у которых монотерапия ИФН-α оказалась неэффективна. Монотерапия ИФН-α может проводиться в случае противопоказаний к применению рибавирина (табл. 2), однако более ра-

циональной в данной ситуации является монотерапия пег-ИФН. Монотерапия ИФН-α рекомендуется в качестве стартовой при наличии следующих условий:

- генотип ВГС 2 или 3;
- наличие умеренной степени активности процесса и минимального фиброза по данным биопсии печени;
- невысокий уровень РНК ВГС (менее 2×10⁶ копий/мл);
- низкий уровень активности АЛТ (не более 3 норм), регистрируемый до начала терапии ИФН;
- молодой возраст (до 40 лет) на момент заражения;
- женский пол, отсутствие избыточной массы тела;
- отсутствие повышенного уровня железа в сыворотке крови;
- отсутствие холестаза.

Оценка эффективности терапии ХГС ИФН-α проводится на 12-й неделе терапии, в случае отсутствия эффекта терапия ИФН-α отменяется в связи с низкой вероятностью вирусологического ответа на терапию. При интерферонотерапии ХГС (в отличие от ХГВ) цитолитический криз отсутствует, что, прежде всего, связано с различиями в патогенезе этих заболеваний. Полный ответ (нормальный уровень АЛТ и отсутствие РНК ВГС в крови на протяжении 6 мес и более после завершения терапии) регистрируется у 10-30% пациентов. Несмотря на то, что повышение дозы и/или продолжительности терапии ИФН-α приводит к увеличению частоты вирусологического ответа на момент окончания курса лечения, повышения частоты полного ответа на терапию не происходит. Поэтому в качестве методов повышения эффективности терапии рассматривают комбинированную терапию и/или применение пегилированных производных интерферона.

Применение комбинированной терапии (ИФН-α + рибавирин) позволяет повысить эффективность терапии до 30-65% (28-31% при генотипе ВГС 1, 4, 5, 6 и 64-66% при генотипе 2 или 3). Использование пег-ИФН

Таблица 2

Показания и противопоказания к терапии хронического гепатита

Показания *	Противопоказания	
	ИФН-α	рибавирин
Персистирующее повышение уровня сывороточных трансаминаз	Тяжелая депрессия	Анемия (гемоглобин менее 110 г/л), гемоглобинопатия
Определение HCV РНК в сыворотке	Декомпенсированный цирроз печени	ИБС
Портальный фиброз	Злоупотребление алкоголем	Беременность
или умеренное воспаление по данным биопсии печени	Наркомания	Неадекватная контрацепция
	Аутоиммунные заболевания	Заболевания периферических сосудов
	Выраженная нейтропения или тромбоцитопения	Гемодиализ
	Неконтролируемый диабет	Подагра
	Неконтролируемая гипертензия	

Примечание. * В идеальном варианте пациенты должны соответствовать всем критериям.

позволяет добиться полного эффекта у 45-50%, а комбинация пег-ИФН с рибавирином – у 54-56% пациентов. Лечение пег-ИФН проводят в течение 1 года. Если через 6 мес терапии не происходит элиминации РНК

НСV из сыворотки, терапию отменяют. Особенности терапии отдельных категорий пациентов (с рецидивом или отсутствием ответа после монотерапии ИФН- α , с циррозом печени) приведены в табл. 3.

Таблица 3

Терапия отдельных категорий пациентов с хроническим гепатитом С

Категория пациентов	Рекомендуемая терапия
Не ответившие на монотерапию ИФН- α	Оптимальные режимы не установлены, применение комбинации ИФН- α + рибавирин позволяет достичь полного ответа не более чем у 10% пациентов
Рецидив после монотерапии ИФН- α	Рибавирин + ИФН- α . Полный ответ – 30% (генотип 1), 73% (не 1 генотип)
Не ответившие на комбинированную терапию ИФН- α + рибавирин	Оптимальные режимы не установлены
ХГС на фоне компенсированного цирроза печени	Пег-ИФН. Полный ответ – 26%, стойкий вирусологический* – 34%, гистологический – 54%
Коинфекция НCV + ВИЧ	Рибавирин + ИФН- α . Частота полного ответа ниже на 13-15%, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции

Примечание. * Отсутствие НCV РНК через 24 нед. после окончания терапии.

Определение

Цирроз печени (ЦП) — это последняя стадия различных по этиологии поражений печени, характеризуется нарушением структуры органа из-за развития фиброза и паренхиматозных узлов, с преобладанием в клинической картине признаков функциональной недостаточности гепатоцитов и портальной гипертензии.

Этиология

1. Вирусные (В, В+D, С), аутоиммунный, лекарственный и другие формы хронического гепатита, алкогольная болезнь печени.
2. Обтурационные поражения крупных внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков, первичный склерозирующий холангит, вызывающие вторичный билиарный цирроз печени. Этиологические факторы первичного билиарного ЦП неизвестны, однако не исключается его причинная связь с хроническим холестатическим гепатитом.
3. Расстройства венозного оттока из печени (застойная недостаточность кровообращения, синдром Бадда-Киари и другие заболевания печеночных вен).
4. Врожденные нарушения метаболизма (болезнь Вильсона-Коновалова, дефицит α_1 -антитрипсина, гликогенозы, гемохроматоз, талассемия, тиразиноз, галактоземия, муковисцидоз и др.).
5. Болезнь Рандю-Ослера-Вебера (врожденные геморрагические телеангиэктазии).
6. Шунтовые операции на кишечнике с исключением значительной части тонкой кишки.
7. Паразитарные заболевания (описторхоз, эхинококкоз, лейшманиоз и др.).
8. У 20-40% больных ЦП причину заболевания выявить не удастся (криптогенный ЦП).

Патогенез

Цирротические изменения архитектоники печени развиваются вследствие повторяющихся мелко- или крупноочаговых некрозов ее паренхимы и развития

фиброзных септ, что, наряду с регенерацией сохранившихся гепатоцитов, приводит к образованию «ложных» долек. Возникновение первичного билиарного цирроза связано с хроническим негнойным деструктивным холангитом (аутоиммунным), последующим перидуктальным фиброзом и постепенным проникновением соединительнотканых тяжей к центру долек.

Портальная гипертензия (пре- или постсинусоидальная) при ЦП обусловлена сдавлением разветвлений печеночных вен фиброзной тканью, узлами регенерации, перисинусоидальным фиброзом, увеличенным притоком крови в систему воротной вены по артериовенозным анастомозам из печеночной артерии. Увеличение портального давления сопровождается усилением коллатерального кровотока, что предупреждает его дальнейшее повышение. В результате образуются анастомозы между воротной и нижней поллой венами в передней брюшной стенке, в подслизистом слое нижней трети пищевода и кардиального отдела желудка, между селезеночной и левой печеночной венами, в бассейнах мезентериальных и геморроидальных вен.

Повышение синусоидального гидростатического давления, гипоальбуминемия, уменьшение эффективного объема плазмы с последующей активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и секреции антидиуретического гормона являются основными факторами патогенеза асцита у больных ЦП.

Увеличению селезенки нередко сопутствует синдром гиперспленизма, который проявляется анемией, лейкопенией, тромбоцитопенией и компенсаторной гиперплазией костного мозга. Развитие этого синдрома объясняется спленогенным торможением созревания и поступления в кровь из костного мозга форменных элементов, их депонированием и разрушением в селезенке, образованием антител к тромбоцитам и клеткам крови.

Патологическая анатомия и морфологическая классификация

Морфологические изменения при циррозе представлены некрозами и дистрофией гепатоцитов, их узелковой регенерацией, фиброзом, перестройкой структуры печени и деформацией органа.

Морфологические формы ЦП:

1. Микронодулярная (мелкоузловая) – узлы регенерации одинаковой величины диаметром около 3 мм; фиброзные септы почти всегда равной длины.
2. Макронодулярная (крупноузловая) – узлы регенерации разной величины диаметром более 3 мм; фиброзные перегородки широкие, похожие на рубцы.
3. Макро-микронодулярная (смешанная) – количество крупных и мелких узлов примерно одинаково; преобладают септы, которые заканчиваются слепо без соединения центральных вен и порталных трактов (неполная септальная форма).
4. Билиарный цирроз – воспалительная инфильтрация в стенке желчных внутридольковых канальцев и вокруг них, выраженные признаки холестаза, разрушение и пролиферация канальцев, перидуктулярный фиброз с последующим его распространением в печеночные доли, постепенное нарушение их структуры, гибель и регенерация печеночных клеток с образованием мелких аденом, окруженных прослойками соединительной ткани.

Морфологическая форма цирроза необязательно зависит от причины болезни. Отмечается лишь количественное преобладание той или иной формы в связи с определенным этиологическим фактором. Клинические различия макро- и микронодулярного ЦП также относительны. В процессе болезни одна морфологическая форма может трансформироваться в другую.

Клиническая картина

I. Начальные проявления ЦП:

1. Снижение аппетита и похудание.
2. Астенический синдром.
3. Боли и ощущение тяжести в правом подреберье или в верхней половине живота.
4. Признаки желудочной и кишечной диспепсии (тошнота, отрыжка, изжога, вздутие живота, повышенное газообразование, урчание, переливание).
5. Гепатомегалия – самый частый (у 80-90% больных) симптом.

Печень при ощупывании плотная с неровной поверхностью и заостренным краем.

6. Спленомегалия – плотная с закругленным краем селезенка. Определяется в начальной стадии цирроза у трети больных.

II. Развернутая клиническая картина ЦП:

1. Начальные проявления ЦП.
2. Лихорадка:
 - субфебрильная, реже фебрильная температура при выраженной активности и декомпенсации цирроза, а также из-за кишечной эндотоксемии и инфекционных осложнений.
3. Желтуха:
 - перемежающаяся, как проявление повреждения гепатоцитов (при активности процесса) или гемолиза;

- стойкое, ярко-желтое окрашивание кожи и слизистых при холестазе (зеленоватый оттенок кожи в его поздней стадии).

4. Признаки холестаза:

- наряду с желтухой – кожный зуд, меланодермия, ксантомы и ксантелазмы, геморрагические осложнения, остеопороз.

5. Поражения слизистых, кожи и ее придатков:

- бледная или с грязноватым оттенком кожа, ладонная эритема; изменения ногтей («часовые стекла», белые ногти), пальцы в виде «барабанных палочек»; сосудистые звездочки (телеангиэктазии) в области лица, спины, плечевого пояса и на слизистых оболочках рта, глотки и носа; подкожные петехии, пурпура и другие проявления геморрагического диатеза; красный с гладкой поверхностью, «лакированный» язык.

6. Атрофия мышц (чаще всего плечевого пояса и межреберий).

7. Изменения сердечно-сосудистой системы:

7.1. Гиперкинетический синдром:

- сухая, теплая кожа, частый полный пульс, усиленный верхушечный толчок, систолический шум в области верхушки сердца, повышение артериального пульсового давления (увеличение минутного объема сердца и объема циркулирующей крови, снижение сосудистого тонуса и периферического сопротивления);
- возможно развитие правожелудочковой недостаточности (сброс крови слева направо через легочные артериовенозные анастомозы).

8. Поражения органов пищеварения:

- 8.1. Рефлюкс-эзофагит (недостаточность кардии из-за повышения внутрибрюшного давления при гепатомегалии, метеоризме или асците).

- 8.2. Хронический гастродуоденит (эндотоксикоз, венозный застой, нарушения микроциркуляции в слизистой оболочке).

- 8.3. Эрозии и язвы (гепатогенные) желудка и двенадцатиперстной кишки.

- 8.4. Синдром недостаточного всасывания (расстройства всасывания жира, кальция, жирорастворимых витаминов при холестазе; дисбактериоз кишечника; хронический энтерит).

- 8.5. Хронический панкреатит с экзокринной и/или эндокринной недостаточностью.

9. Эндокринные нарушения:

- 9.1. Гинекомастия, атрофия яичек, импотенция; аменорея, дисменорея, бесплодие или выкидыши; уменьшение роста волос в подмышечных ямках и на лобке у женщин; на груди, животе, на лице у мужчин.

- 9.2. Гиперальдостеронизм.

- 9.3. Сахарный диабет (снижение чувствительности тканей к инсулину, уменьшение секреции гормона из-за фиброза поджелудочной железы).

10. Анемический синдром (дефицит B_{12} и фолиевой кислоты, гемолиз, кровотечения).
11. Печеночная энцефалопатия.
12. Портальная гипертензия (ПГ):
 - 12.1. Начальные проявления (фаза компенсации).
Снижение аппетита, ощущение тяжести или тупые боли в правом подреберье и подложечной области, тошнота, метеоризм, понос, расширение вен брюшной стенки и геморроидальных вен.
 - 12.2. Симптомы декомпенсации ПГ:
 - спленомегалия, гиперспленизм, асцит, «голова Медузы» при реканализации пупочной и околопупочных вен, портокавальная энцефалопатия.
13. Осложнения ЦП:
 - 13.1. Вызванные ПГ:
 - кровотечения из пищеварительного тракта – пищеводно-желудочные (варикозное расширение вен пищевода и кардиального отдела желудка), кишечные (расширение мезентериальных вен), из прямой кишки (варикоз геморроидальных вен);
 - гепаторенальный синдром – слабость, сонливость, апатия, тремор, анорексия, жажда, сухость и снижение тургора кожи, мягкие глазные яблоки, олигоурия, артериальная гипотония, признаки геморрагического диатеза. Развитие синдрома связано с гиповолемией, ишемией почек (вазоконстрикция в корковой зоне);
 - бактериальный асцит-перитонит – острое начало, озноб, лихорадка, боли в животе, увеличение асцита, напряжение мышц передней брюшной стенки и болезненность при ее пальпации, признаки энцефалопатии;
 - тромбоз воротной вены – сильные боли в животе, тошнота, повторная кровавая рвота, тахикардия, гипотония при остром тромбозе; нарастание признаков декомпенсации ЦП и ПГ в случаях хронического тромбоза.
 - 13.2. Вторичная инфекция (чаще всего пневмония).
 - 13.3. Образование камней в желчном пузыре и протоках при первичном билиарном циррозе.
 - 13.4. Трансформация ЦП в цирроз-рак.

Течение болезни

Определяется активностью воспалительно-некротического процесса в печени, развитием печечно-клеточной недостаточности и портальной гипертензии.

1. Признаки активности ЦП – лихорадка, появление или усиление желтухи, кожного зуда, печеночных знаков, болей в области печени, диспепсических и астенических расстройств.
2. Стадии ЦП, отражающие тяжесть печечно-клеточной недостаточности и ПГ:
 - компенсированная – гепатолиенальный синдром; возможны слабая желтуха, печеночные знаки, ас-

тенические, диспепсические и болевые симптомы. Нет клинических признаков недостаточности гепатоцитов (геморрагического диатеза, энцефалопатии и др.) и портальной гипертензии (хотя у части больных может наблюдаться расширение вен брюшной стенки);

- субкомпенсированная – развернутая клиническая картина портальной гипертензии и печечно-клеточной недостаточности (с желтухой и без нее);
- декомпенсированная – резко выраженные и прогрессирующие проявления функциональной недостаточности печени и ПГ; различные осложнения ЦП.

Некоторые признаки (желтуха, печеночные знаки и др.) декомпенсации и активности совпадают, так как развитие декомпенсации ЦП во многом зависит от активности воспалительного процесса в печени (а также от электролитных нарушений, кровотечений, инфекций и т. д.).

Лабораторные данные

1. Гематологические изменения:
 - 1.1. Проявления гиперспленизма – анемия (нормо- или макроцитарная), лейкопения (нейтропения и лимфоцитопения), тромбоцитопения, которые сочетаются с гиперплазией костного мозга, где из-за нарушения созревания форменных элементов преобладают клетки – предшественники. Чаще в периферической крови бывает уменьшение количества лейкоцитов и тромбоцитов, чем эритроцитов.
 - 1.2. Анемия – постгеморрагическая (гипохромная микроцитарная с незначительным ретикулоцитозом); гемолитическая вследствие образования антител к эритроцитам и повышения внутриклеточного гемолиза (нормохромная, нормоцитарная с высоким ретикулоцитозом); железодефицитная (гипохромная микроцитарная); из-за недостатка витамина B_{12} и фолиевой кислоты (гиперхромная макроцитарная).
 - 1.3. Лейкоцитоз, увеличение СОЭ при активном ЦП и вторичной инфекции.
2. Анализ мочи:
 - 2.1. Уробилинурия (ранний признак повреждения гепатоцитов). Появление связанного билирубина при печечно-клеточной желтухе и холестаза. Увеличение суточного выделения уробилина при гемолизе.
3. Анализ кала:
 - 3.1. Уменьшение при паренхиматозной желтухе и полное исчезновение стеркобилина и стеаторея при холестаза. Повышение суточного количества пигмента в случаях гемолиза.
4. Биохимические признаки активного ЦП:
 - 4.1. Увеличение показателей мезенхимально-воспалительного и цитолитического синдромов.

5. Маркеры вирусной инфекции в сыворотке крови при вирусном генезе ЦП.
6. Степени печеночно-клеточной недостаточности:
 - компенсированная – постоянная уробилинурия; возможна незначительная диспротеинемия; нарушения поглотительной и выделительной функций печени (проба с бромсульфалеином);
 - субкомпенсированная – повышение билирубина крови до 85,5 мкмоль/л, уменьшение концентрации альбуминов до 40%, величины сулемовой пробы до 50%, небольшое уменьшение показателей свертывания крови, активности холинэстеразы и содержания холестерина в крови;
 - декомпенсированная – увеличение концентрации билирубина более 85,5 мкмоль/л; понижение содержания альбуминов менее 40%, величины сулемовой пробы более чем на 50%; резкое уменьшение показателей свертывания крови, холестерина и активности холинэстеразы.
7. Исследование электролитов крови и показателей кислотно-щелочного состояния (КЩС) необходимы для коррекции электролитного дисбаланса и нарушений КЩС, присущих ЦП (гипокальциемия при холестазах, респираторный или метаболический алкалоз и др.) или возникающих в процессе лечения диуретиками больных с отечно-асцитическим синдромом: гипокалиемия и метаболический алкалоз от салуретиков, гиперкалиемия и метаболический ацидоз из-за передозировки калийсберегающих мочегонных.
8. Показатели гепаторенального синдрома:
 - 8.1. Возможна небольшая протеинурия; повышение в плазме содержания мочевины и креатинина; гиперкалиемия; метаболический ацидоз.
9. Анализ асцитической жидкости:
 - 9.1. Стерильная, прозрачная, почти бесцветная или с желтоватым оттенком жидкость; удельный вес не превышает 1015; менее 25 г/л белка; незначительный цитоз (не более 300 лейкоцитов в 1 мкл); отрицательная проба Ривальта.

Инструментальные методы исследования

1. УЗИ печени:
 - увеличение (или уменьшение) печени, неровность ее контуров. Акустическая неоднородность органа. Эхопозитивные структуры различной величины из-за развития соединительной ткани. Дистальное затухание звука. Спленомегалия. Признаки портальной гипертензии.
2. Рентгенологическое исследование:
 - 2.1. Рентгенография пищевода и желудка. Проводится для определения варикозного расширения вен пищевода и кардиального отдела желудка.
 - 2.2. Рентгенография костей, таза, лопаток и позвоночника:

- при холестазах выявляет признаки деминерализации костей, деформацию и сдавления позвонков, новообразования костей ткани (кость напоминает «луковую шелуху»), патологические переломы.

2.3. ЭРХПГ и ТПХ:

- имеют решающее значение для разграничения первичного и вторичного билиарного ЦП (внутри- и внепеченочного холестаза).

2.4. Компьютерная томография (КТ):

- информативность метода сравнима с таковой УЗИ. КТ предпочтительна у больных с асцитом, резким метеоризмом.

2.5. Ангиография:

- целиакография, спленопортография позволяют выявить и изменения в спленопортальном русле, и определить уровень блока в портальной системе (внутри- и внепеченочный).

3. Методы измерения давления в портальной вене:

- используются пункционные спленоманометрия, гепатоманометрия и портоманометрия (катетеризация или пункция основного ствола воротной вены). По данным спленоманометрии выделяют две степени портальной гипертензии:
 - I ст. (умеренно выраженная) – портальное давление 150-300 мм вод. ст.;
 - II ст. (резко выраженная) – портальное давление выше 300 мм вод. ст.

4. Эзофагогастродуоденоскопия:

- чаще, чем рентгенологическое исследование, выявляет расширение вен пищевода и желудка, а также поражения большого дуоденального сосочка, вызывающих подпеченочную желтуху.

5. Радионуклидное сканирование:

- исследование проводится с коллоидными препаратами ^{198}Au или ^{99}Tc , поглощение которых зависит от состояния портального кровотока и которые, в отличие от ^{131}I бенгал-розы, накапливаются не только в печени, но и в селезенке. Повышение радиоактивности последней (печеночно-селезеночный индекс менее 1,5) отражает прогрессирование ЦП, а также отличает спленомегалию при циррозе от других вариантов ее увеличения (гемобластозы, гемолитические анемии и т. д.).

Морфологическое исследование

1. Пункционная биопсия печени:
 - гистологическое исследование биоптатов выявляет фазу процесса (активную или неактивную), но для определения морфологической формы ЦП часто бывает недостаточным.
2. Лапароскопия с прицельной биопсией позволяет достоверно установить морфологический вариант ЦП. **Макронодулярный** (постнекротический) цирроз:
 - печень увеличена или уменьшена в размерах, деформирована, с регенераторными узлами различ-

ной величины (до 5 см в диаметре) красно-коричневого цвета, между которыми располагаются белесоватые поля коллабированной стромы органа.

Микронодулярный (портальный, лаеннековский) цирроз:

- увеличенная или уменьшенная печень с мелкобугристой поверхностью. Регенераторные бугорки одинакового размера от ярко-красного до серо-коричневого цвета с прослойками соединительной ткани между ними (иногда поверхность печени напоминает плохую булыжную мостовую).

Билиарный цирроз (гипертрофический билиарный цирроз Гано):

- увеличенная, охряно-коричневая или зеленого цвета, с гладкой или чаще мелкозернистой поверхностью печень.

Дифференциальный диагноз

1. Болезни печени:
 - жировая дистрофия, аутоиммунные и другие варианты хронического гепатита, цирроз-рак, злокачественные и доброкачественные опухоли печени, амилоидоз, кисты печени, гликогенозы.
2. Злокачественные новообразования различных органов с метастазами в печень.
3. Гемобластозы:
 - хронические лейкозы, остеомиелосклероз, лимфогранулематоз, миеломная болезнь, макроглобулинемия Вальденстрема.
4. Инфекционные и паразитарные заболевания:
 - туберкулез, бруцеллез, сифилис, альвеолярный эхинококкоз, лейшманиоз, описторхоз.
5. Заболевания, вызывающие асцит:
 - 5.1. Первичная (болезнь Киари) или вторичная (синдром Бадда-Киари) обтурация печеночных вен.
 - 5.2. ИБС, пороки сердца, слипчивый перикардит и другие причины недостаточности кровообращения, нефротический синдром, кисты и опухоли яичников, заболевания поджелудочной железы с увеличением ее головки, метастазы злокачественной опухоли в брюшину, мезотелиома, туберкулезный перитонит, микседема.

Лечение

Содержание лечения зависит от степени паренхиматозно-сосудистой декомпенсации и активности воспалительно-некротического процесса в печени.

I. Компенсированный (неактивный) ЦП

Базисная терапия (как при хроническом гепатите).

II. Субкомпенсированный ЦП

Возможна незначительная активность (показатели сывороточных аминотрансфераз менее чем в 5 раз превышают нормальные).

Базисная терапия, гепатопротекторы, препараты для лечения отечно-асцитического синдрома и ПГ.

III. Декомпенсированный активный ЦП.

1. Базисная терапия.
2. Глюкокортикостероиды и цитостатики:
 - показаны в случаях аутоиммунного ЦП, при присоединении острого алкогольного гепатита к алкогольному циррозу, гиперспленизме и гемолитической анемии;
 - начальная доза преднизолона даже при высокой активности процесса не должна быть больше 25-30 мг/сут (из-за снижения противоинфекционного иммунитета, уменьшения в крови связывающих ГК белков).
3. Противовирусные средства в случаях активного вирусного ЦП.
4. Препараты, снижающие ПГ:
 - 4.1. Анаприлин (обзидан, индерал) – по 40-120 мг/сутки в течение 3-4 месяцев при гиперкинетическом типе гемодинамики (число сердечных сокращений уменьшают на 25%).
 - 4.2. Нитросорбид (и другие препараты депо-нитроглицерина) – по 20 мг 4 раза в день 2-3 месяца. Нередкое появление тахикардии и усиление других симптомов гиперкинетического синдрома ограничивают применение нитратов.
5. Лечение отечно-асцитического синдрома:
 - 5.1. Постельный режим в начале лечения.
 - 5.2. Уменьшение поваренной соли до 3-4 г/сут (пища готовится без добавления соли). При отсутствии почечной недостаточности допустимо введение 1,5 л жидкости в сутки. Развитие энцефалопатии или почечной недостаточности требует сокращения количества белка до 30-40 г/сут.
 - 5.3. При неэффективности недельного соблюдения гипонатриевой диеты показаны диуретики:
 - лечение начинают калийсберегающими средствами (спиронолактоны, амилорид, триамтерен). Назначается 3 или 4-кратный прием верошпирона (альдактона) в дозе 75-150 мг/сут, которая при отсутствии эффекта через 1-2 недели может быть увеличена до 200-300 мг. По достижении желаемого результата подбирается поддерживающая доза препарата. Если таким способом не удастся вызвать положительный диурез, то используется сочетание верошпирона и салуретиков. Назначают фуросемид по 20-40-80 мг (или урегит по 25-50-100 мг) утром натощак через день или реже (1 раз в 2-4 дня) в зависимости от диуреза. В случаях неэффективности или слабого действия фуросемида его применяют вместе с гипотиазидом (25-50 мг/сут) или 1-2 табл. триампура (гипотиазид плюс триамтерен);
 - диуретики противопоказаны при печеночной энцефалопатии, выраженной почечной недостаточности, кровотечениях и других осложне-

- ниях, вызывающих потерю жидкости и электролитов (рвота, понос, лихорадка);
- осложнения диуретической терапии: гипокалиемия, гипокалиемический алкалоз, гиперкалиемия от калийзадерживающих средств, гипонатриемия, гиповолемия с возможным развитием почечной недостаточности.
- 5.4. Каптоприл (капотен) по 6,25 мг 4 раза в день при асците, резистентном к диуретикам. Препарат снижает секрецию альдостерона, ингибируя фермент, превращающий ангиотензин-I в ангиотензин-II. Последний является физиологическим активатором образования альдостерона.
 - 5.5. Суточный положительный диурез при лечении мочегонными не должен превышать 300 мл (до 2 л в неделю). Потеря большого количества жидкости может привести к обезвоживанию тканей организма, так как резорбционная способность брюшины не превышает 300-400 мл/сут.
 - 5.6. При большом нарастающем асците и неэффективности диуретиков, а также в случаях появления дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности показано парентеральное назначение лазикса (фуросемида) или проведение парацентеза. Удаляется до 2 л жидкости (превышение этой величины вызывает дефицит электролитов и белка). Парацентез повторяется через недельные интервалы.
 - 5.7. Лечение мочегонными требует ежедневного контроля массы тела, диуреза, определения показателей электролитов крови и мочи, кислотно-щелочного состояния и функции почек (мочевины, креатинина, индикана).
 - 5.8. Для коррекции гипоальбуминемии и повышения коллоидно-осмотического давления плазмы показаны переливания 20%-го раствора альбумина (по 100 мл 8-10 раз) и нативной плазмы (по 125-150 мл 1-2 раза в неделю, 4-6 процедур на курс).
6. Лечение пищеводно-желудочных кровотечений:
 - 6.1. Строгий постельный режим.
 - 6.2. Средства, ускоряющие свертывание крови – внутривенно по 10 мл 10%-го раствора глюконата кальция, 2-4 мл 12,5%-го раствора дицинона, 3-5 мл 1%-го раствора викасола, 100-150 мл антигемофильной плазмы, 100 мл 5%-го раствора аминокaproновой кислоты.
 - 6.3. Для понижения давления в портальной вене в/в вводится 20 ЕД питuitрина в 200 мл 5%-го раствора глюкозы в течение 15–20 мин. (при необходимости вливание повторяется каждые 4 часа).
 - 6.4. Переливание крови и плазмозамещающих коллоидных растворов.
 - 6.5. Лактулоза, антибиотики, высокие очистительные клизмы и другие способы предупреждения печеночной комы.
 - 6.6. Желудочная гипотермия, баллонная тампонада (зондом Блэйкмора), эндоскопическая склеротерапия, электрическая или лазерная коагуляция; прошивание вен пищевода и другие хирургические методы.
 7. Лечение гепаторенального синдрома:
 - 7.1. Ограничение в суточном рационе белка до 30-40 г и жидкости до 1 л.
 - 7.2. Для увеличения объема плазмы в/в капельно назначаются декстраны (по 400 мл полиглюкина, реополиглюкина). При резком уменьшении диуреза рекомендуется в/в введение через каждые 2 часа 150 мл 20%-го раствора маннитола и 50 г альбумина в сочетании с мочегонными (фуросемид плюс верошпирон).
 - 7.3. 10 мл 2,4%-го раствора эуфиллина в/в, допегит по 0,25 г 3 раза, капотен по 0,025 г 2-3 раза внутрь, устраняющие вазоконстрикцию в корковой зоне и усиливающие почечный кровоток.
 - 7.4. Неробол, ретаболил, 5%-я глюкоза с небольшими дозами инсулина для уменьшения белкового катаболизма.
 - 7.5. Перитонеовенозное шунтирование при неэффективности других способов лечения.
 8. Терапия бактериального перитонита:
 - показаны антибиотики широкого спектра действия: ампициллин или оксациллин по 1 г 6 раз (до 12 г/сут), гентамицин по 80 мг 2 раза, канамицин по 1 г 3 раза в/м или внутривентрально не менее 10 дней. Для точного выбора антибиотика обязательно бактериологическое исследование асцитической жидкости.
- #### IV. Лечение первичного билиарного цирроза
1. Диета, витамины, холестирамин, D-пеницилламин, УДХК по 13-15 мг/кг/сут в течение 2-3 лет.
 2. Колхицин по 1-1,2 мг/сут 5 дней в неделю в течение 2-5 лет.
 3. Гептрал (адеметионин) по 400 мг 1-2 раза в день в/м или в/в 2-3 недели. Поддерживающая терапия: 800-1600 мг внутрь.
- Антихолестатическое действие препарата связано с усилением транспорта желчных кислот и плазмы через клеточные мембраны в желчные каналы.
- #### V. Лечение вторичного билиарного цирроза
1. Оперативное устранение обтурации крупных желчных протоков.
 2. Антибактериальные препараты в случаях холангита.
 3. Способы лечения первичного билиарного цирроза.

VI. Хирургическое лечение ЦП

1. Предупреждение кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка:
 - прошивание вен, создание портокавальных анастомозов, спленэктомия (показана также при гиперспленизме с резкой тромбоцитопенией и гемолитической анемией).
2. Операции при резистентном асците:
 - лимфовенозный анастомоз, перитонеовенозное клапанное шунтирование (между брюшной полостью и внутренней яремной веной).

3. Пересадка печени:

- выживаемость в течение первого года составляет 60-70%. Результаты операции лучше у больных, не имеющих к моменту пересадки выраженной портальной гипертензии с асцитом.

Прогноз

Неблагоприятный. Смерть при декомпенсированном ЦП наступает вследствие печеночно-клеточной недостаточности, кровотечений и других осложнений.

Определение

Предложены следующие определения хронического панкреатита (ХП) (в хронологической последовательности):

Воспалительный процесс, характеризующийся деструкцией и редуцированием ткани поджелудочной железы (P. Banks, 1988).

Процесс, при котором наблюдаются хронические воспалительные изменения, прогрессирующий фиброз и атрофия ацинусов в поджелудочной железе (J. Valenzuela, 1988).

Хронический воспалительный процесс, сопровождающийся деструкцией экзокринной паренхимы, фиброзом и облигатной деструкцией эндокринного аппарата поджелудочной железы на поздних стадиях заболевания (H. Sarles, 1989).

Хронический воспалительный процесс, ведущий к деструкции экзокринной ткани, фиброзу и у некоторых пациентов к редуцированию эндокринной ткани поджелудочной железы (J. Grendell, 1993).

Повторяющиеся атаки панкреатита, обычно алкогольного генеза, ведущие к прогрессирующему анатомическому и функциональному повреждению поджелудочной железы, которая никогда полностью не восстанавливается (H. Spiro, 1994).

Ниже приводится отечественное определение ХП:

ХП — это прогрессирующее заболевание поджелудочной железы, характеризующееся появлением во время обострения признаков острого воспалительного процесса, постепенным замещением паренхимы органа соединительной тканью и развитием недостаточности экзо- и эндокринной функций железы преимущественно алкогольного генеза.

Классификация

В Марсельской классификации 1984 г. выделялись следующие морфологические варианты ХП:

- ХП с диффузным или сегментарным фиброзом;
- ХП с фокальными некрозами или без;
- ХП с кальцификацией или без;
- хронический обструктивный панкреатит.

Однако при обсуждении проблемы классификации в Риме (H. Sarles и соавт., 1989) подобный преимущественно морфологический подход к классификации ХП не получил признания. Была предложена *Марсельско-Римская классификация ХП*, согласно которой выделяют следующие формы ХП:

1. Хронический кальцифицирующий панкреатит (ХКП).
2. Хронический обструктивный панкреатит (ХОП).
3. Хронический фиброзно-индуративный панкреатит.
4. Хронические кисты и псевдокисты поджелудочной железы.

Эпидемиология

Наиболее частой формой ХП является хронический кальцифицирующий панкреатит (ХКП), на долю которого приходится от 49 до 95% всех панкреатитов (J. Bernard, 1994 г.). Наиболее часто ХКП встречается в высокоразвитых странах Запада, причем здесь он ассоциируется с употреблением алкоголя; поражает преимущественно мужчин из зажиточных слоев населения в возрасте 30-40 лет. В развивающихся странах Азии и Африки и в некоторых странах Латинской Америки ХКП поражает представителей наименее обеспеченных слоев населения, не имеет связи с употреблением алкоголя, одинаково часто отмечается и у мужчин, и у женщин и развивается в 10-20-летнем возрасте.

Этиология ХКП

1. Употребление алкоголя.
2. Воздействие химических веществ, включая лекарственные препараты.
3. Гиперлипидемия.
4. Гиперкальциемия.
5. Наследственная предрасположенность.

6. Рацион с резко ограниченным содержанием белка и жиров (недоедание).
7. Дефицит антиоксидантов в пище.
8. Комбинация факторов.

Алкоголь. В развитых странах алкоголь является одним из основных этиологических факторов, ассоциирующихся с ХКП. Доказано наличие логарифмической зависимости риска ХКП от суточного потребления алкоголя и белка и U-образная зависимость от суточного потребления жира. Показано возрастание риска развития ХКП при наличии дополнительного фактора – курения. Более того, в этом случае ХКП развивается в более молодом возрасте. Типичными признаками для данной ситуации являются: достаточно хорошие социально-экономические условия жизни пациента (страны Европы, Япония, США), мужской пол, возраст старше 30-40 лет, высокий уровень суточного потребления белка и жира, употребление ежедневно более 20 г алкогольных напитков в пересчете на чистый этанол.

Химические вещества. На поджелудочную железу могут воздействовать органические растворители. Доказано, что развитие панкреатита связано с приемом азатиоприна, гипотиозида, флуромеида, 6-меркаптопурина, метилдофа, эстрогенов, сульфаниламидов, тетрациклина, сульфосалазина. Вероятно, с развитием панкреатита связано использование аспарагиназы, химиотерапевтических препаратов, кортикостероидов, метронидазола, нитрофуранов, нестероидных противовоспалительных средств.

Гиперлипидемия. При приобретенных и врожденных вариантах гиперлипидемии имеет место выраженное неблагоприятное воздействие на поджелудочную железу, но как самостоятельная причина ХКП гиперлипидемия описывается крайне редко.

Гиперкальциемия. Развитие ХКП возможно в условиях длительной гиперкальциемии, например при гиперпаратиреозе и передозировке эргокальциферола.

Наследственная предрасположенность. Особое значение этот фактор приобретает в случае ХКП у женщин при отсутствии в анамнезе холелитиаза и употребления алкоголя, а также при определении прогноза. В семьях с ХКП вероятность его развития по аутосомно-доминантному типу выше, чем для населения в целом. Отмечено более частое сочетание ХКП с группой крови 0 (I).

Недоедание. Этот фактор является, по-видимому, доминирующим в этиологии хронического тропического панкреатита. Отмечено, что ХКП в тропических странах ассоциируется с потреблением менее 30 г жира и 50 г белка в сутки. Недоедание матерей в период беременности считается еще одним фактором риска развития панкреатита у детей в тропических странах.

Этиология ХОП

1. Кальцинаты в протоках.
2. Оддит (папиллит).
3. Ампелома.
4. Гипертрофия сфинктера Одди.

Патогенез ХП

Ведущим фактором патогенеза ХП является повышение давления в протоковой системе, приводящее к тканевому повреждению и запускаящее каскад реакций, приводящих к активизации ферментов в ПЖ. Этот же механизм в большинстве случаев и поддерживает течение ХП.

Второй, достаточно часто встречающийся механизм прогрессирования ХП – отложение белковых преципитатов в мелких протоках ПЖ (алкогольный, голодный или метаболический вариант, старческий). При ХКП образование нерастворимых белково-кальциевых ассоциатов является основным патогенетическим механизмом.

И, наконец, третий механизм, недостаточно изученный, – вирусный, при котором аутопереваривание не является основным механизмом прогрессирования, а в качестве основного механизма выступает дистрофия клетки и ускорение апоптоза, что ведет к прогрессированию фиброза ПЖ.

Нужно отметить, что при всех формах и вариантах патогенеза ХП заметную роль играют изменения в системе микроциркуляции, приводящие в конечном итоге к гипоксии клеток железы и повышению в них уровня цАМФ, который в свою очередь способствует активации транспорта Ca^{2+} в клетки. В результате этого происходит избыточное насыщение клеток кальцием, чрезмерное накопление его в митохондриях, что ведет к разобщению окисления и фосфорилирования. Далее наступает фаза дезэнергизации клеток и нарастание процессов дистрофии.

Клиническая картина

Клиническая картина ХП складывается из проявлений болевого синдрома, диспепсии, экзо- и эндокринной недостаточности, осложнений заболевания.

1. Болевой синдром.

Для всех форм панкреатита ведущим клиническим проявлением является абдоминальная боль. Можно условно выделить несколько вариантов абдоминального болевого синдрома при хроническом панкреатите:

- язвенно-подобный (голодные или ранние боли, ночные боли);
- по типу левосторонней почечной колики;
- синдром правого подреберья (в 30-40% случаев с желтухой);
- дисмоторный (в сочетании с ощущением тяжести после еды и рвотой);
- распространенный (без четкой локализации).

В случае типичного болевого синдрома локализация боли зависит от поражения определенных частей железы: в левом подреберье слева от пупка – при поражении хвоста, в эпигастриальной области слева от срединной линии – в случаях поражения тела, справа от срединной линии в зоне Шоффара – при патологии головки поджелудочной железы. Тотальное поражение орга-

на проявляется разлитыми, нередко опоясывающими болями в верхней части живота. Встречаются больные, которые жалуются только на боли в спине. Боли возникают или усиливаются через 40-60 мин. после еды (обильная, жирная, жареная, острая пища), на спине, бывают ночными и отдают в левую половину грудной клетки, левую лопатку (напоминают стенокардию), в спину. При поражении головки возможна правосторонняя иррадиация боли в эти же места.

2. Диспепсический синдром:

- отрыжка, изжога, тошнота (чаще всего рефлюксные проявления дуоденостаза при дискинезии двенадцатиперстной кишки).

3. Признаки экзокринной недостаточности:

- поносы (обильный, неоформленный, маслянистый стул 2-6 раз в сутки), кишечная диспепсия (метеоризм, урчание, переливание), синдромы недостаточного переваривания и недостаточного всасывания.

4. Эндокринная недостаточность:

- проявляется симптомами сахарного диабета или гипогликемического синдрома (дефицит глюкагона).

5. Признаки, обусловленные действием активированных панкреатических ферментов.

Разной величины (до 1-3 мм), круглые, красного или рубинового цвета капельки или пятнышки (микроаневризмы) на коже нижней части груди и туловища (симптом Тужилина); узелки от нескольких миллиметров до 3 см в подкожно-жировой клетчатке (жировой некроз), болезненные и напоминающие нодозную эритему; серозиты («шум трения» плевры и/или перикарда, выпот в брюшную полость и др.).

6. При пальпации живота могут быть отмечены болезненность, ощущения тестоватой или плотной резистентности в области проекции железы (в зоне Шоффа, точках Дежардена и Мейо-Робсона), положительные симптомы «поворота», «поколачивания», «натяжения брыжейки».

7. К признакам ХП относят также левосторонний френкус-симптом, симптомы Гротта (атрофия подкожно-жирового слоя в области проекции железы на брюшную стенку) и Кача (левосторонняя кожная гиперестезия в области иннервации IX-XI грудных нервов).

8. При увеличении головки поджелудочной железы наблюдается симптом Курвуазье (механическая желтуха плюс пальпируемый желчный пузырь); постоянные боли в верхней части живота, признаки желудочной и кишечной диспепсии.

В настоящее время в клинической картине ХП выделяют 3 периода:

1. Начальный период (до 10 лет), который характеризуется чередованием периодов обострения и ремиссии. Основным проявлением обострения ХП являются боли разной интенсивности и локализации. Диспепсический симптомокомплекс если и бывает, то носит явно сопутствующий характер и купируется при лечении первым.

2. Второй период – это стадия внешнесекреторной недостаточности ПЖ (как правило, после 10 лет течения). В этот период боли уступают свое место диспепсическому симптомокомплексу (желудочному и кишечному). Желудочный симптомокомплекс развивается в связи с гастро- и дуоденостазом, желудочно-пищеводным рефлюксом в связи с этим, а кишечный симптомокомплекс – в связи с нарушением всасывания и «моторными» нарушениями кишки в связи с недостаточностью выработки мотилина и изменением чувствительности рецепторного аппарата кишки к естественным стимулам. Боли в этот период становятся менее «выразительными» и их может не быть.

3. Осложненный вариант течения ХП (в любом периоде). Он характеризуется изменением «привычного» варианта клинической картины: изменяется интенсивность болей, она может стать постоянной, иррадиировать, быть динамичной под влиянием лечения. Более «упорно» представлен диспепсический симптомокомплекс. Так, при раздражении островкового аппарата ПЖ с достаточно высоким выбросом инсулина развивается клиника гипогликемии, которая долгое время может доминировать в клинической картине. При формировании кист изменяется обычная динамика ферментных тестов – так, гиперاميлаземия может держаться неопределенно долгий период времени, это же можно встретить и при инфекционных осложнениях. Принято выделять следующие осложнения ХП:

1. Холестаз (желтушный и безжелтушный варианты).
2. Реактивный гепатит.
3. Инфекционные осложнения:
 - воспалительные инфильтраты;
 - гнойный холангит;
 - септические состояния;
 - реактивный плеврит, пневмония.
4. Редкие осложнения:
 - подпеченочная форма портальной гипертензии;
 - хроническая дуоденальная непроходимость;
 - эрозивный эзофагит;
 - гастродуоденальные изъязвления с кровотечением;
 - синдром Мэлори–Вейса;
 - гипогликемические кризы;
 - абдоминальный ишемический синдром.

В данный раздел не внесены кисты и псевдокисты, так как они являются осложнением деструктивной формы острого панкреатита и их диагностика и выбор тактики лечения являются прерогативой хирургов.

Говоря об осложнениях, следует подчеркнуть, что важен активный их поиск, особенно в ситуации, когда изменяется клиническая картина болезни, не находящая объяснения с обычных позиций.

Лабораторные данные

- Амилазный тест – эффективность исследования амилазы зависит от времени забора исследуемого материала по отношению к обострению процес-

са. Существует «модель» динамики амилазы в сыворотке крови и моче. Уровень и результаты зависят от того, когда проведено исследование (амилаза повышается в первые часы острого обострения ХП, достигает максимума к концу первых суток, оставаясь на повышенных цифрах 2-е и 3-и сутки и на 4-е сутки нормализуется). Результаты могут быть несходными с моделью в случаях осложнений (см. выше), а также в случаях вирусных, старческих, алкогольных ХП.

- Липазный тест – обладает преимуществом перед амилазным, потому что имеет другую динамику выделения (липаза повышается с конца 4-х суток, достигая максимума на 5–6-е сутки и удерживаясь на повышенных цифрах до 12 дней). Следовательно, изучение липазы расширяет диагностическую ценность, так как больные могут начать обследование далеко не с первого дня болезни.
- Эластазный тест (иммуноферментный метод). Его основное достоинство заключается в том, что гиперферментемия сохраняется дольше, чем при изучении амилазы и липазы.
- Воспалительные цитокины (интерлейкин 1, IL-6, IL-8, фактор некроза опухолей (TNF- α), PAF (фактор активации тромбоцитов и др.) являются короткоживущими и определяют активность процесса. Длительность их циркуляции ассоциируется с крайне неблагоприятным прогнозом.
- Изучение клеточного звена иммунитета (при этом недостаточная активность клеточного звена иммунной защиты служит причиной хронизации воспаления с преобладанием процессов пролиферации).

Выявление внешнесекреторной недостаточности ПЖ:

- Общеклинические признаки внешнесекреторной недостаточности ПЖ: – полифекалия (более 400 г в сутки), стеаторея (более 9% при содержании в суточном рационе 100 г жиров). Для уточнения природы стеатореи рекомендуется проведение бентираминового теста, который положителен у больных ХП и d-ксилозный тест, который при ХП дает отрицательный результат.
- Лабораторные тесты:
 - секретин-панкреозиминовый тест (церулеиновый);
 - ПАБК – тест (бентираминовый тест) – оценка результатов нагрузки 0,5 г трипептида парааминобензойной кислоты (бентирамин). Мочу собирают на протяжении 6 часов. Патологическим результат считают в том случае, если менее 50% бентирамина выделилось с мочой.
 - Определение эластазы 1. (копрологический тест). Тест с использованием моноклональных антител, высокоспецифичных к панкреатической эластазе человека. Показатели: в норме 200 и более 500 мкг Е1/г кала; умеренная, легкая степень экзокринной недостаточности ПЖ – 100-200 мкг Е1/г кала; тя-

желая степень экзокринной недостаточности ПЖ – менее 100 мкг Е1/г кала.

- Лунд-тест. Его выполняют путем нагрузки пищевой смесью (15 г оливкового масла, 15 мл фруктового сиропа, до 300 мл дистиллированной воды). Результаты исследования панкреатического секрета в Лунд-тесте близки к результатам секретин-панкреозиминового теста.

Инструментальные методы диагностики изменений ПЖ

1. Обзорная рентгенография (кальцинаты, изучение зажелудочного пространства, дуоденография в условиях искусственной гипотонии. Необходимо понимать, что результаты этих исследований носят условный характер и отрицательные данные часто не отрицают патологии, и наоборот.
2. Ультразвуковое исследование на сегодняшний день является основным диагностическим тестом. Нужно помнить, что изменение размеров ПЖ (увеличение) на протяжении значительного отрезка болезни является главным. В протоколе исследования обязательно должны быть указаны размеры головки, тела и хвоста, изменение структуры ПЖ, которая меняется с течением болезни – идет процесс уплотнения, но и в течение одного обострения, которое проходит стадии отека, воспалительной инфильтрации и разрешения – при неосложненном течении. При обнаружении протока ПЖ – указывают размер его и уровень измерения так как он изменяется от хвоста к головке и с возрастом диаметр протока увеличивается.
3. Компьютерная томография. Преимуществом ее является то, что она преодолевает воздушный барьер, дает денситометрические показатели, свидетельствующие о степени фиброза, но уступает УЗИ в изучении структуры ПЖ; превосходит в поиске редких инфекционных осложнений панкреатита.
4. Эндоскопическое исследование:
 - выявление изменений зоны большого дуоденального сосочка (БДС) нисходящего колена двенадцатиперстной кишки (парафатеральные дивертикулы, воспаление и опухоль БДС);
 - восходящая панкреатохолангиография (возможно с предварительным забором панкреатического сока для ферментного и морфологического исследования);
 - эндоскопический осмотр протока.
5. Радионуклидная холецистография; внутривенная холангиография, которая может оказаться полезной у больных с удаленным желчным пузырем для оценки состояния общего желчного протока;
6. Выявление опухолевых форм поражения ПЖ (в том числе и трансформации ХП в карциному ПЖ):
 - исследование маркеров опухоли (СА 19-9, КЭА) при повышении их уровня выше допустимого для воспаления, получаем косвенные критерии в пользу предполагаемой трансформации;

- прицельная биопсия (тонкоигольная, лапароскопическая, лапаротомическая); лапароскопическая биопсия имеет технические трудности, так как нужно пройти сальниковую сумку, а сама биопсия возможна только из тела ПЖ.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз ХП проводим со следующими заболеваниями:

- хронический холецистит;
- язвенная болезнь;
- хронические энтериты и колиты;
- хронический абдоминальный ишемический синдром;
- рак поджелудочной железы (особенно в случаях псевдотуморозного ХП).

Лечение

Основные лечебные мероприятия в стадии обострения (у больных с функционально сохранной ПЖ) сводятся к следующему:

- первые 3 дня голод и по показаниям парентеральное питание;
- при гастро- и дуоденостазе непрерывная аспирация желудочного содержимого с помощью тонкого зонда;
- октреотид 100 мкг 3 раза подкожно первые 5 дней (на сегодняшний день это является основным лечебным воздействием, направленным на уменьшение давления в протоковой системе ПЖ, так как непосредственно влияет на функциональную активность ПЖ и опосредованно – через уменьшение желудочной секреции за счет подавления секреции гастрина). Срок 5 дней и конкретные дозы вводимого препарата зависят от тяжести процесса, динамики обратного развития и переносимости препарата. Есть группа больных очень чувствительных к октреотиду, и в ответ на введение им препарата развивается резкое подавление функциональной активности ПЖ, сопровождаемое резчайшим вздутием живота и послаблением стула. Этот симптомокомплекс купируется введением ферментных препаратов и отказом от введения октреотида или уменьшением его дозы;
- при отсутствии октреотида – внутривенно вводится ранитидин 150 мг каждые 8 ч или фамотидин внутривенно струйно 40-80 мг, каждые 8 ч;
- внутривенно полиглюкин 400 мл в сутки, 5-10% раствор глюкозы 500 мл/сут с адекватным количеством инсулина;
- если предыдущие мероприятия не привели к купированию болевого синдрома, то парентерально вводится 2 мл 50% раствора метамизола с 2 мл 2% раствора папаверина или 5 мл баралгина. После купирования болевого синдрома или с 4-го дня от начала лечения:
- дробное питание с ограничением животного жира;
- полиферментные препараты: креон 1-2 капсулы или панцитрат 1-2 капсулы 3 раза в сутки. Они вос-

полняют ферментную недостаточность ПЖ и обеспечивают функциональный покой, что является основным на протяжении значительного отрезка времени;

- постепенная отмена анальгетиков, инфузионной терапии и парентерального введения препаратов с переходом на прием блокаторов желудочной секреции в лечебной дозе, терапия которыми по существу остается основной (базисной);
- от самого раннего периода и на протяжении 3-4-х недель использование прокинетиков (домперидон, а в самом раннем периоде метоклопрамид парентерально) – до периода стабилизации моторики (по крайней мере, верхних отделов ЖКТ, обеспечивающих нормальный пассаж секрета ПЖ).

Основным лечебным мероприятием раннего периода лечения, периода стабилизации «клинической ситуации», обратного развития восстановительного процесса и реабилитации является создание функционального покоя ПЖ, что реально достигается блокадой желудочной секреции, причем блокада должна быть максимально полной, так как ацидификация двенадцатиперстной кишки ведет к повышению синтеза холецистокинина и секретина, являющимися естественными стимуляторами активности ПЖ. В практике лечения больных с ХП используют все группы блокаторов секреции, при этом максимальный эффект достигается при максимальной блокаде желудочной секреции. Это становится возможным при использовании блокаторов протоновой помпы.

Прием блокаторов секреции является и основным реабилитационным фармакологическим мероприятием. Уход от терапии блокаторами секреции должен быть постепенным с постоянной оценкой клинической ситуации по всем параметрам (клиника, УЗИ, переносимость расширения диеты, общее самочувствие)

В стадии внешнесекреторной недостаточности и эндокринной недостаточности ПЖ постоянно должны проводиться восполнение полиферментными препаратами и компенсация гипергликемии вне зависимости от стадии болезни.

Хирургическое лечение должно проводиться у больных для предупреждения прогрессирования ХП – по поводу желчнокаменной болезни, хронического калькулезного холецистита и заболеваний БДС; у больных с обострением ХП при симптомокомплексе «острого живота», при сопутствующем остром холецистите, при панкреонекрозе у больных с осложнением хронического панкреатита (псевдокисты, свищи ПЖ, стеноз общего желчного протока, панкреатический асцит и плеврит, гнойные осложнения).

Прогноз

Систематическое и достаточное лечение ХП и сопутствующих заболеваний органов пищеварения позволяет рассчитывать на замедление прогрессирования ХП, длительные ремиссии болезни и сохранение трудоспособности больных.

Определение

Хронический энтерит (ХЭ) – заболевание, характеризующееся нарушением кишечного пищеварения и всасывания, обусловленное воспалительными, дистрофическими и атрофическими изменениями слизистой оболочки тонкой кишки.

Этиология

- Кишечные инфекции (дизентерия, сальмонеллез, иерсиниоз и др.).
- Глистные и паразитарные инвазии (лямблиоз).
- Неполноценное питание (белково-витаминная недостаточность).
- Заболевания желудка.
- Патология гепато-билиарной системы.
- Заболевания поджелудочной железы.
- Алкоголь.
- Медикаменты (антибиотики, цитостатики).
- Ионизирующая радиация.
- Различные аллергены и др.

Патогенез

Структурные изменения слизистой оболочки тонкой кишки проявляются снижением активности ферментов мембранного пищеварения, расстройством функций транспортных канальцев для всасывания продуктов гидролиза, электролитов и воды, которые образуют единую ферментно-транспортную систему. Разлад этой системы определяет содержание клинической картины хронического энтерита: признаки синдромов нарушенного пищеварения и всасывания (СНП и СНВ), рецидивирующую диарею. Развитие последней зависит от кишечной гиперсекреции, повышенной осмолярности содержимого тонкой кишки, ускорения кишечного транзита и дисбактериоза кишечника (ДК).

Клиническая картина

1. Внекишечные признаки (синдром нарушения переваривания и синдром нарушения всасывания) преобладают в клинических проявлениях ХЭ.
 - 1.1. Уменьшение массы тела, снижение работоспособности, нарушение сна, раздражительность

и другие признаки астении. Аппетит нормальный или повышен при отсутствии ощущения насыщения после еды.

- 1.2. Трофические изменения кожи и ее придатков:
 - сухость, истончение, шелушение кожи, выпадение волос, ломкость и утолщение ногтей.
- 1.3. Пастозность кожных покровов или отеки при выраженной гипопротеинемии.
- 1.4. Головокружение, сердцебиение, бледность кожных покровов, иногда с желтушным оттенком и другие признаки анемического синдрома (из-за дефицита витамина B_{12} , фолиевой кислоты, железа).
- 1.5. Симптомы гиповитаминоза:
 - кровоточивость десен (витамин С), хейлит, ангулярный стоматит (витамин B_2), глоссит, полиневрит (группа В, РР), петехии, экхимозы (витамин К) и т. д.
- 1.6. Признаки электролитного дисбаланса:
 - гипокальциемия – парестезии, склонность к спазмам и судорогам, симптомы Хвостека (поколачивание ниже скуловой кости вызывает сокращение мышц лица), Труссо (судорога кисти, «рука акушера» при перетягивании плеча жгутом в течение нескольких минут);
 - гипокалиемия – мышечная слабость, боли в мышцах, ослабление сухожильных рефлексов, парезы, экстрасистолия;
 - гипонатриемия – сухость кожи и слизистых, жажда, артериальная гипотония, тахикардия.
- 1.7. Возможны вегетососудистые проявления по типу демпинг-синдрома, а также гипогликемические состояния («волчий» аппетит, холодный пот и т. д.) через 2-3 часа после приема пищи.
- 1.8. Дистрофические поражения внутренних органов (жировая дистрофия печени, миокардиодистрофия и т. д.).
- 1.9. Степени тяжести синдрома нарушенного всасывания (СНВ):
 - *I стадия* – уменьшение массы тела на 5-10 кг, признаки астенизации, не резко выражены симптомы трофических нарушений, витаминной недостаточности и гипокальциемии;
 - *II стадия* – значительный дефицит массы тела (более 10 кг), выраженные обменные наруше-

ния, возможны признаки анемии и недостаточности отдельных эндокринных желез;

- III стадия – истощение; закономерны отеки, анемия, симптомы полигландулярной недостаточности.

2. Местные проявления ХЭ:

2.1. Боли локализуются в средней части живота, возле пупка. Возникают через 3-4 часа после еды. По характеру боли могут быть:

- тупые распирающие, усиливающиеся во второй половине дня (из-за выраженного метеоризма);
- схваткообразные («кишечная колика»), стихающие с появлением громкого урчания;
- возможны постоянные тупые, «спаечного» характера боли.

2.2. Кишечная диспепсия – ощущения вздутия, переливания, урчания.

2.3. Изменения стула:

- у большинства больных понос – желтого цвета, жидкий стул до 5-8 раз в сутки; в тяжелых случаях обильный «плавающий», «сальный» зловонный стул до 15 раз в сутки;
- запоры у 15-18% пациентов (даже при тяжелых формах ХЭ).

2.4. Пальпаторные признаки – болезненность при ощупывании илеоцекального отдела кишечника и в средней части живота, а также в точке Поргеса на границе внутренней и средней трети линии, соединяющей середину левой реберной дуги с пупком (симптом регионарного мезаденита). Пальпируя слепую кишку, можно выявить «шум плеска» (признак Герца) и/или урчание (симптом Образцова).

2.5. Дисбиоз кишечника (ДК). Клинические проявления (боли, метеоризм, урчание, понос) неотличимы от признаков хронического энтерита или колита, поскольку ДК вызывает воспалительный процесс в кишечнике (в тонкой и/или толстой кишке) или способствует прогрессированию предшествовавшего ему воспаления органа. При генерализованной форме ДК (бактериемия) появляются лихорадка, головная боль, тахикардия, снижение АД и другие признаки интоксикации. Завершающим этапом этой формы ДК может стать развитие сепсиса.

Лабораторные данные

1. Общий анализ крови:

- признаки железодефицитной, B_{12} - или фолиеводефицитной анемии.

2. Биохимическое исследование крови:

- гипоальбуминемия, повышение концентрации триглицеридов, уменьшение содержания общих липидов, холестерина, фосфолипидов, свободных жирных кислот, липопротеидов (но эти фракции липидов могут быть повышены при СНВ I, II ст.);

гипокальциемия, понижение уровня натрия и калия; уменьшение сывороточного железа; повышение активности щелочной фосфатазы, изменения показателей обмена витаминов и гормонов.

3. Пробы с нагрузками крахмалом, моно- и дисахаридами, аминокислотами, определение активности ферментов в дуоденальном содержимом, кале (энтерокиназы, щелочной фосфатазы) и в биоптатах слизистой оболочки кишечника (дисахаридазы), еюноперфузия, проба с Д-ксилозой позволяют выявить нарушения всасывания, полостного и мембранного пищеварения.

4. Исследование кала:

4.1. Признаки энтерального синдрома, бродильной или гнилостной диспепсии при обычной микроскопии кала и его химическом исследовании (по Гуаффону и Ру).

4.2. При тонкослойной микроскопии определяют признаки абсорбтивной стеатореи, которую отличает от дигестивного (панкреатического) варианта низкое содержание триглицеридов.

4.3. Определение микрофлоры кала для диагностики дисбиоза (но более информативно исследование кишечного содержимого).

Инструментальные методы исследования

1. Рентгенологическое исследование:

- предпочтительна зондовая энтерография в условиях искусственной гипотонии и двойного контрастирования, выявляющая неравномерность заполнения петель тонкой кишки, ускорение или замедление продвижения контрастного вещества, избыточное количество слизи и жидкости, расширение и деформацию складок с неравномерными скоплениями контрастной взвеси между ними в тяжелых случаях ХЭ.

2. Эндоскопическое исследование:

- еюноскопия, ретроградная илеоскопия (при колоноскопии) показаны для исключения опухолей и относительно редких заболеваний тонкого кишечника, для которых характерны определенные морфологические изменения и сегментарность поражения (болезнь Крона, глютенная энтеропатия, туберкулезный илеотифлит и др.).

3. Радиоизотопные методы:

3.1. Пробы с меченым альбумином и аминокислотами.

3.2. Тест с нагрузкой B_{12} , меченым радиоактивным кобальтом (в норме за сутки с мочой выделяется 8-40% витамина B_{12}).

3.3. Пробы с мечеными ^{131}J оливковым маслом (триолеином) и олеиновой кислотой для разграничения панкреатической и кишечной стеатореи (при СНВ в кале увеличивается содержание обоих веществ).

4. Электрокардиография:

4.1. Гипокальциемия: удлинение интервала Q-T, снижение амплитуды зубца Т и незначительное укорочение интервала P-Q.

- 4.2. Гипокалиемия: горизонтальное смещение сегмента S-T ниже изолинии; уменьшение амплитуды зубца T, появление двухфазного или отрицательного зубца T; увеличение амплитуды зубца U; удлинение интервала Q-T.

Морфологические исследования

Биопсия слизистой оболочки тонкой кишки проводится во время эндоскопии или аспирационным способом.

При гистологическом исследовании биоптатов больных ХЭ определяются дистрофические изменения энтероцитов, умеренно выраженная атрофия ворсинок, клеточная инфильтрация стромы с преобладанием плазмочитов и лимфоцитов.

Дифференциальный диагноз

1. Болезнь Крона, глютенная энтеропатия, дивертикулёз и опухоли тонкого кишечника.
2. Амилоидоз кишечника. В биоптатах слизистой тонкого кишечника определяются отложения амилоида в ретикулярной строме и в стенках артериол.
3. Болезнь Уиппла (кишечная липодистрофия). Системное заболевание неизвестной этиологии. Болеют только мужчины в возрасте 40-60 лет. Проявляется диареей (стеатореей), мезаденитом, маланодермией, периферической аденопатией, артралгиями, гепатомегалией и другими органами поражениями (экссудативный плеврит, миокардит и т. д.), кахексией. Отмечаются анемия, лимфоцитопения, гипоальбуминемия, гипохолестеринемия, гипокальциемия. Диагноз подтверждается еюнальной биопсией: в слизистой определяются макрофаги с пенистой цитоплазмой и «ШИК-положительными» включениями, а также кисты, содержащие суданфильное вещество.
4. Иерсиниоз (гастроинтестинальная форма). Лихорадка, экзантема, артралгии, увеличение печени и другие признаки системного поражения наряду с кишечными проявлениями (боли в правой подвздошной области, понос); бактериологическое исследование кала; антитела к *Yersinia enterocolitica* в сыворотке крови.
5. Лимфомы. Мезаденит (признак Штернберга, результаты лимфографии), патологический иммуноглобулин А у больных средиземноморской лимфомой (болезни тяжелых а-цепей); полициклические контуры тонкой кишки из-за сдавления извне увеличенными лимфоузлами при рентгенографии; данные гистологического исследования операционного материала.
6. Первичный переменный иммунодефицит. Уменьшение концентрации иммуноглобулинов G, A, M и количества Т-хелперов.
7. Первичная лимфангиэктазия (синдром Гордона или болезнь Вальдмана). Массивные отеки нижних конечностей; гипопроотеинемия; повышение экскреции белков в просвет кишки при исследовании с альбу-

мином, меченным ^{131}I ; расширение лимфатических сосудов стромы при гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки.

8. Туберкулезный илеотифлит. Лихорадка, боли в правой подвздошной области, признаки частичной кишечной непроходимости, лейкоцитоз, увеличение СОЭ, выявление туберкулезных бактерий в кале, положительная реакция Манту; посттуберкулезные изменения в легких, рентгенологические признаки (грубый рельеф, стенозирование) и данные гистологического исследования биоптатов слизистой подвздошной кишки (гранулематоз, казеозный некроз).

Лечение

I. Диета.

В период обострения назначается диета № 4. После улучшения состояния больного (прекращение диареи или урежение стула) рекомендуется до наступления ремиссии диета № 4б, а в фазу ремиссии ХЭ назначается диета № 4в.

В тяжелых случаях в рацион больных включаются мелкодисперсные белковые препараты (типа энпита), сбалансированные по составу аминокислот, витаминов и минеральных солей (кальция, магния, фосфора и др.), а также триглицериды, содержащие каприновую, каприловую и другие жирные кислоты со средней длиной цепи, которые гидролизуются при низкой активности кишечной липазы.

У больных ХЭ и СНВ III ст. эффективны «безбалластные» диеты, составленные из аминокислот, олигопептидов, глюкозы, декстранов, незаменимых жирных кислот (линолевой и др.), микроэлементов и витаминов, почти без остатка всасывающихся в проксимальных отделах тонкой кишки.

II. Медикаментозная коррекция обменных нарушений.

1. СНВ I ст.:
 - 1.1. Ретаболил по 50-100 мг раз в 1-2 недели в/м 4 инъекции или неробол по 5 мг 3 раза внутрь 1-2 месяца. У женщин препарат назначается по 5 мг 2 раза в день в течение 3 и 4-й недели менструального цикла (2 курса с перерывами в 2 недели).
 - 1.2. Поливитаминные препараты («Ундевит», «Декамевит») по 3-4 драже 3 раза в течение 1-2 месяцев. С последующим приемом поддерживающей дозы (например, 1-2 драже «Ундевита»);
 - 1.3. Препараты кальция (глюконат, лактат, карбонат) по 1 г 3 раза в день в течение 1-2 месяцев.
2. СНВ II-III ст.:
 - 2.1. Аминокислотные смеси (альвезин, полиамин и др.) по 250-500 мл в/в капельно ежедневно 15-30 дней; 5-20%-й раствор альбумина по 250-500 мл, сухая плазма по 100-200 г 1-2 раза в неделю. Белковые гидролизаты (гидролизин,

гидролизат казеина и др.) из-за частых побочных реакций (лихорадка, озноб и др.), связанных с гистаминолиберирующим действием этих препаратов, лучше вводить через зонд в желудок по 250 мл (60 капель/мин.) ежедневно 15-30 дней.

2.2. Эссенциале по 10-20 мл в/в капельно в 200 мл 5%-го раствора глюкозы 15-30 дней, 500 мл 20%-го раствора липофундина в/в капельно (при низком содержании липидов крови).

2.3. Анаболические препараты – ретаболил по 100 мг в/м 1 раз в неделю (4-6 инъекций).

2.4. Устранение электролитного дисбаланса – 20-50 мл панангина или 1,8-3,0 г хлорида калия, 20-40 мл 10%-го раствора глюконата кальция, 2-5 мл 25%-го раствора сульфата магния, 4 ЕД инсулина в 500 мл 5%-го раствора глюкозы 4-5 раз в неделю. При гипонатриемии добавляется 50 мл 10%-го раствора хлорида натрия или 1 мл ДОКСА в/м. Препараты вводятся до нормализации электролитных показателей.

2.5. При метаболическом алкалозе – 2-4 г хлористого калия, 3 г хлорида кальция, 1-1,5 г сернокислой магнелии в 500 мл физиологического раствора хлорида натрия.

2.6. При метаболическом ацидозе – 200-400 мл 4%-го раствора бикарбоната натрия, 1-1,5 г сернокислой магнелии в 500 мл физиологического раствора хлорида натрия. Продолжительность лечения нарушений кислотно-щелочного равновесия зависит от динамики характеризующих его показателей.

2.7. При обострении ХЭ парентерально вводятся витамины В₁ (60 мг/сут), В₂ (10-15 мг), В₆ (50 мг), РР (120 мг), С (1-2 г), В₁₂ (200 мкг 2 раза в неделю), А (25-50 тыс. МЕ), Е (50-100 мг), К (5-10 мг); внутрь – витамин Д (25 тыс. МЕ), фолиевая кислота (10-20 мг/сут). По достижении компенсации СНВ витамины назначают в виде таблеток («Ундевит» 3 табл.), фруктовых и овощных соков. Показаны препараты железа внутрь (феррокаль, ферроплекс и др.) или в тяжелых случаях железодефицитной анемии парентерально (феррумлек).

III. Антидиарейные средства.

1. Реасек:

– атропина сульфат плюс дифеноксилата гидрохлорид по 1 табл. или 35 капель 2-3 раза в день за 30 мин. до еды; имодиум (лоперамид) по 1 капсуле после каждого диарейного стула, но не чаще 4 раз в день; кодеина фосфат по 0,015 г 3 раза в день; эфедрин по 0,025-0,05 г 3 раза в день; карбонат кальция по 1-5 г через 2 часа после еды и на ночь.

2. Гидроокись алюминия по 30 мл (2 столовые ложки):
– утром натощак и на ночь, холестирамин или билигнин по 5-10 г (1-2 чайные ложки) за 30-40 мин.

до еды 3 раза. Эти препараты показаны у больных с так называемой «желчной диареей» при нарушении всасывания желчных кислот (ХЭ с преимущественным поражением подвздошной кишки).

3. Настои из ольховых шишек, листьев шалфея, зверобоя, пижмы; отвары из подорожника, коры дуба, плодов черемухи, черники, черной смородины, спорыша.

Антидиарейные средства используются до прекращения поноса.

IV. Лечение кишечного дисбиоза.

1. Антибактериальные препараты:

1.1. Стафилококковый дисбиоз – эритромицин по 200 000 ЕД 4-6 раз в день; олеандомицина фосфат по 250 000 ЕД 4-6 раз; оксациллина натриевая соль по 0,5 г 4 раза; линкомицина гидрохлорид 0,5 г 3 раза; хлорофиллипт (препарат из листьев эвкалипта) по 5 мл 1%-го раствора в 30 мл воды 3 раза в день за 30 мин. до еды.

1.2. Протейный и обусловленный измененными формами кишечной палочки дисбиозы – фуразолидон и другие нитрофураны по 0,1 г 4 раза в день; неграм по 0,5-1 г 4 раза; энтеросептол, 5-НОК и другие производные 8-оксихинолина по 1-2 драже 4 раза; трихопол по 0,25 г 3 раза, бисептол по 2 табл. 2 раза в день.

1.3. Энтерококковый дисбиоз – ампициллин по 0,5 г 4 раза в день, левомицетин по 0,25-0,5 г 4 раза.

1.4. Синегнойная инфекция – бисептол по 2 табл. 2 раза, полимиксина «М» сульфат по 500 000 ЕД 4-6 раз внутрь. Парентерально применяются комбинации гентамицина сульфат с карбенициллином динатриевой солью, полимиксина «М» сульфатом, ампициллином, морфоциклином.

1.5. Кандидомикозный дисбиоз – нистатин по 500 000 ЕД 4 раза в день, леворин по 500 000 ЕД 2-4 раза в день, микогептин по 250 000 ЕД 2 раза; 5-НОК (нитроксолин), амфоглюкамин по 200 000 ЕД 2 раза внутрь.

1.6. В случаях, когда неизвестен вариант кишечного дисбиоза, предпочтительно назначение эубиотиков, обладающих широким спектром антибактериального и противогрибкового действия, но не влияющих на нормальную кишечную микрофлору (энтеросептол, мексаформ, мексаза, энтероседив по 1-2 табл. 3-4 раза в день). Антибактериальные средства назначаются на 10-14 дней или двумя непрерывными курсами по 5-7 дней с заменой препарата.

1.7. Специфические бактериофаги – стафилококковый, протейный, синегнойный (пиоцианус), колипротейный по 20-30 мл за 1 час до еды 2-3 раза в день в течение 2 недель. Проводят 2-3 курса с перерывами между ними в 3 дня. Эти препараты сочетают с антибактериальными средствами.

2. Биологические средства:

- приготовлены из живых штаммов обычной микрофлоры кишечника. Их применение восстанавливает кишечный эубиоз;
- при резком уменьшении или отсутствии роста *B. bifidum* и достаточном количестве нормальной кишечной палочки показан бифидумбактерин. В случаях снижения общего количества нормальной кишечной палочки, при наличии кишечной палочки с малой ферментной активностью или гемолизирующей кишечной палочки используется колибактерин. Бификол рекомендуется при нарушениях в составе как аэробной, так и анаэробной флоры. Лактобактерин показан большинству пациентов пожилого возраста;
- препараты назначаются после антибактериального лечения по 5 доз, разведенных в теплой воде, за 30 мин. до еды 2-3 раза в день в течение 1-1,5 месяца.

3. Ферментные препараты (см. ниже).

4. Средства, повышающие резистентность организма: вакцины и аутовакцины, специфические анатоксины, иммуноглобулины, гипериммунная плазма, иммуностимуляторы (левамизол, метилурацил, пентоксил), анаболики и витамины (В₁, В₆, В₁₂, С, К, РР).

V. Ферментные препараты.

Способствуют нормализации процессов пищеварения и всасывания. Показаны при всех заболеваниях, сопровождающихся нарушениями этих процессов, а также при кишечном дисбактериозе, при котором всегда бывает недостаток пищеварительных ферментов, возникающий главным образом из-за повышения их микробного разрушения.

Обычно используют препараты панкреатина и комбинированные средства, состоящие из панкреатина и других компонентов.

1. Препараты панкреатина (панцитрат, мезим-форте, панкреатин, панкурмен и др.).

Содержат амилазу, липазу и протеазы, необходимые для гидролиза крахмала, жиров и белков. Не влияют на желудочную секрецию, желчеобразование, расщепление клетчатки и моторику кишечника. Угнетают экзокринную функцию поджелудочной железы (по механизму обратной связи) и поэтому их назначают вместе с препаратами кальция, возбуждающими внешнюю секрецию железы (глюконатом, карбонатом по 1 г через 1 час после приема ферментов). Показаны при заболеваниях тонкого кишечника и хроническом панкреатите с внешнесекреторной недостаточностью, протекающих с диареей и стеатореей.

2. Комбинированные средства.

Наряду с ферментами кишечного пищеварения содержат желчные кислоты, гемицеллюлозу (фестал, поллизим, дигестал, котазим-форте), а также экстракт слизистой желудка (НСI) и аминокислоты (панзинорм-форте). Обладают более широким спектром действия,

чем препараты панкреатина. Они стимулируют желчеобразование, выделение панкреатического (желчные кислоты) и желудочного (аминокислоты) секретов, гидролиз клетчатки (гемицеллюлоза) и моторику кишечника (желчные кислоты). Показаны при сочетании болезней тонкого кишечника и поджелудочной железы с хроническим гастритом типа А, хроническим холециститом, желчнокаменной болезнью, при гипокинезии кишечника (запоры) и бродильной диспепсии (крахмальные зерна, перевариваемая клетчатка и йодофильная флора в кале). Не рекомендуются при хронической дуоденальной непроходимости, стенозе большого дуоденального сосочка, язвенно-эрозивных поражениях желудочно-кишечного тракта, активном гепатите и циррозе печени. Могут вызывать или усиливать диарею.

Тактика лечения. Ферментные препараты назначаются курсами, постоянно или эпизодически.

При курсовом лечении в первую неделю препарат назначают в среднем по 4 табл. 3 раза в день во время еды (или за 30 мин. до еды, если таблетки без защитного покрытия) с последующим уменьшением дозы на 3 табл. каждую неделю до полной его отмены по достижении желаемого результата. Постоянный прием ферментов неизбежен в случаях резко выраженной внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Для таких больных подбирается минимальная и эффективная доза препарата. Эпизодические нарушения пищеварения предполагают кратковременный прием лекарств до их исчезновения.

VI. Стабилизаторы мембран кишечного эпителия.

Эссенциале по 2 капсулы 3 раза в день в течение 2-3 месяцев.

VII. Стимуляторы кишечной абсорбции.

Нитраты пролонгированного действия (нитросорбид по 20 мг 3 раза в день), кофеин по 0,1 г 3 раза, эуфиллин по 0,15 г 3 раза, трентал по 200 мг 3 раза месячными курсами.

VIII. Препараты других групп.

Атропин, хлорозил, но-шпа, галидор (феникаберан по 0,02 г до 6 раз в день) при болевом синдроме.

Диспансеризация

Не реже 2 раз в год обязательны осмотры терапевта, общие анализы крови, мочи, кала, биохимическое исследование крови (альбумины, электролиты) и более сложные исследования по показаниям (ирригоскопия при подозрении на опухоль и др.). Больным с СНВ II-III ст. дважды в год проводится противорецидивное лечение в стационаре.

Прогноз

Серьезный при развитии СНВ III ст. Но даже в этих случаях при комплексном патогенетическом лечении возможны клинические ремиссии ХЭ.

Определение

Хронический колит (ХК) — термин, объединяющий различные по этиологии и морфологическим признакам воспалительно-дистрофические поражения толстой кишки.

В зависимости от распространенности патологического процесса различают панколит и сегментарные колиты (тифлит, трансверзит, сигмоидит, проктит).

Этиология

1. Первичные колиты:

- инфекция (бактериальная, вирусная, грибковая, протозойная);
- глистные инвазии;
- алиментарные факторы (рафинированные сахара, пищевые добавки и т. д.);
- лекарства (антибиотики, слабительные, нейролептики, иммунодепрессанты и др.);
- ионизирующая радиация;
- пищевая аллергия;
- абдоминальная ишемия и т. д.

2. Вторичные колиты:

- при болезнях органов пищеварения (гастрите типа А, холецистите, панкреатите и др.);
- при коллагенозах;
- при гемобластозах и т. д.

Патогенез

Наряду с проявлениями воспалительного процесса определяется нарушениями секреции и моторики толстой кишки, дисбактериозом кишечника и расстройствами функций других органов пищеварения.

Клиническая картина

Преобладают больные после 40 лет.

Имеется меньшая зависимость клинических проявлений от психогенных влияний и более выраженная связь с качеством пищи и режимом питания по сравнению с синдромом раздраженной толстой кишки (СРК).

Боли:

1. Появляются при наполнении кишки через 7-8 часов после еды, иногда в середине ночи или под утро («симптом будильника»).

2. При мезадените и периколите – постоянные боли в разных отделах живота, усиливающиеся при быстрой ходьбе, тряской езде, физических упражнениях, а также после стула и очистительной клизмы, возбуждающих перистальтику толстой кишки.

3. При сопутствующем солярите:

- 3.1. Жгучие, сверлящие, реже тупые боли около пупка с иррадиацией в спину (так называемый «солярный гвоздь») и нижнюю часть живота.
- 3.2. Солярные кризы – сильнейшие боли в животе, торможение перистальтики, усиленная пульсация брюшной аорты, артериальная гипертензия.
- 3.3. Тенезмы, ощущения жжения или тяжести в прямой кишке при проктосигмоидите.

Изменения стула. Почти с одинаковой частотой бывают запор и понос (при СРК – чаще запор). Возможны ночные дефекации (при СРК, как правило, не бывает).

Пальпация живота:

1. При периколите:
 - болезненность, утолщение, растяжение отдельных петель кишечника. Иногда определяются локализованные ригидность и перистальтика (при спастическом сужении кишки).
2. При мезадените:
 - болезненность при пальпации в местах расположения лимфатических узлов: по внутреннему краю слепой кишки, вокруг пупка, по ходу брыжейки, т. е. по линии, идущей от левой стороны тела II поясничного позвонка к правому крестцовоподвздошному сочленению (симптом Штернберга).
3. При солярите:
 - болезненность в солярных точках. Пальпация проводится осторожно, так как она может усилить имеющиеся боли и спровоцировать криз.

Признаки вегетативной лабильности и психопатологических синдромов (истерии, канцерофобии, депрессии и т. д.) не столь часты и менее выражены.

При ХК наблюдаются длительные ремиссии, не свойственные СРК.

При ХК чаще выявляются симптомы поражения других органов пищеварения (гастрита, холецистита, неспецифического реактивного гепатита).

Лабораторные данные

1. Изменения общего анализа крови, биохимических показателей бывают редко.
2. Исследование кала:
 - 2.1. Микроскопия:
 - эритроциты, лейкоциты, элементы слизи и пищевые остатки.
 - 2.2. Химическое исследование:
 - положительные пробы Трибуле, Гуаффона и Ру;
 - повышение активности энтерокиназы и щелочной фосфатазы.
 - 2.3. Бактериологическое исследование:
 - выявление патогенных микроорганизмов, изменений состава кишечной микрофлоры, присутствующих на различных стадиях дисбиоза.

Инструментальные методы исследования

1. Ирригоскопия:
 - позволяет определить локализацию воспалительного процесса, характер изменений рельефа слизистой и дискинезии толстой кишки.
2. Эндоскопия:
 - при ректороманоскопии (в случаях проктосигмоидита), колоноскопии наблюдаются гиперемия, отек, кровоточивость, эрозивные изменения слизистой оболочки или ее истончение и бледность при атрофическом процессе.

Морфологическое исследование биоптатов слизистой толстой кишки

Подтверждает диагноз ХК, поскольку эндоскопическая картина слизистой оболочки не всегда совпадает с ее гистологическими изменениями. При морфологическом исследовании биоптатов возможно выявление редких форм ХК, таких, как коллагеновый колит (кольцевидные субэпителиальные отложения коллагена) или кишечный спирохетоз.

Дифференциальный диагноз

1. СРК, опухоли, дивертикулез и другие заболевания кишечника.
2. Гастрит, холецистит, панкреатит; урологические, гинекологические заболевания и другие причины вторичных колитов.

Лечение

1. Диета. Последовательное назначение диеты № 4 и ее вариантов (4б, 4в) по мере улучшения состояния больного.

При ХК с преобладанием поносов временно исключаются или ограничиваются продукты, усиливающие кишечную секрецию и перистальтику (черный хлеб, свежее молоко, сырые овощи и фрукты, жирные, острые приправы и др.). В случаях выраженного метеоризма сокращается или исключается потребление бобовых овощей, капусты, мягкого хлеба, сахаристых блюд, углекислых напитков и прочих продуктов, вызывающих

образование кишечных газов. Больным с хроническим запором показана диета, содержащая продукты, богатые клетчаткой и обладающие послабляющим действием (черный хлеб, овощные винегреты, гречневая каша с молоком, однодневный кефир, суточная простокваша, сырые соки из ягод и овощей и др.) с добавлением кишечных отрубей.

2. Антибактериальные препараты.

Их выбор зависит от результатов бактериологического исследования кала, выявляющего различные варианты дисбиоза кишечника или патогенные микроорганизмы.

Антибактериальные средства используются в сочетании с биологическими препаратами.

3. Спазмолитики, регуляторы кишечной моторики, антидиарейные, ферментные средства.

4. Лечение солярита:

- 4.1. Ганглиоблокаторы (Н-холинолитики):

- бензогексоний по 1,5-2 мл 2,5%-го раствора или пентамин по 1,5-2 мл 5%-го раствора в/м 2 раза в день в течение 2-3 недель (для предупреждения ортостатического коллапса пациенту рекомендуется соблюдать горизонтальное положение на протяжении 1,5-2 часов после инъекции).

- 4.2. Баралгин, анальгин с димедролом или промедол парентерально при соляритных кризах.

- 4.3. Транквилизаторы (рудотель, тазепам, седуксен и др.).

- 4.4. Физиолечение:

- родоновые и хвойные ванны; грязевые аппликации на область солнечного сплетения и сегментарно на узлы пограничного ствола; электрофорез кальция на эпигастральную область.

5. Местное лечение проктосигмоидита:

- 5.1. Чередование микроклизм (30-50 мл) с 0,3-0,4%-м раствором колларгола с микроклизмами из отвара ромашки или масляными клизмами (рафинированное подсолнечное, оливковое, кукурузное масла, рыбий жир, масло облепихи) в течение 10-14 дней.

- 5.2. Микроклизмы с гидрокортизоном (25 мг), свечи с метилурацилом (0,3 г 2 раза), преднизолоном (25 мг 2 раза) или сульфасалазином (1 г 1 раз) у больных лучевым проктосигмоидитом.

- 5.3. Сидячие ванны с раствором перманганата калия (1:5000), 1%-я гидрокортизоновая или 0,5%-я преднизолоновая мазь, свечи с новокаином, белладонной или анестезином и др. при воспалительных изменениях и зуде в области заднего прохода.

6. Физиотерапия, санаторно-курортное лечение.

Прогноз

Систематическое и комплексное лечение позволяет рассчитывать на длительные ремиссии и, в меньшей степени, на излечение ХК, вероятность которого выше при сегментарных формах заболевания.

Определение

Описторхоз – хронически протекающий гельминтоз с преимущественным поражением билиарной системы.

Этиология

Возбудитель описторхоза – плоский червь сосальщик – *Opisthorchis felineus*. Паразит имеет листовидную форму с заостренным передним концом, его длина – 4-13 мм, ширина – 1-3,5 мм, толщина – 1 мм. Размеры паразитов обратно пропорциональны числу паразитов в организме хозяина. На переднем конце тела паразита расположена ротовая присоска, на границе между первой и второй четвертями тела – брюшная присоска.

Описторхисы – гермафродиты, в сутки паразит выделяет около 1000 яиц. Половозрелые описторхисы обитают во внутривисцеральных желчных ходах и протоках поджелудочной железы человека и млекопитающих, выделяя яйца в протоки. С фекалиями яйца попадают во внешнюю среду. Развитие яйца с последующими превращениями происходит в кишечнике первого промежуточного хозяина – пресноводного моллюска рода *Cadiella*. В результате через 2 месяца в воду выходит около 3,5 тыс. хвостатых личинок – церкарий (продолжительность жизни составляет около 60 часов). Церкария не представляет опасность для человека и других рыбоядных млекопитающих.

Церкарии выходят из моллюска в воду и активно проникают в тело второго промежуточного хозяина – пресноводных рыб семейства карповых. В мышцах и соединительной ткани рыб личинки теряют хвост, превращаются в метацеркарии и иницируются. Метацеркарии в течение 6 недель достигают инвазионной стадии. Зрелый метацеркарий имеет вид цисты овальной формы, размером 0,24-0,34 мм с толстой соединительнотканой капсулой, внутри которой находится личинка, покрытая мелкими шипиками. В организм окончательного хозяина – человека и рыбоядных млекопитающих животных – метацеркарии попадают при поедании необезвреженной инвазированной рыбы. В окончательном хозяине происходит дальнейшее созревание метацеркариев в течение 3-4 недель до половозрелой стадии. Таким образом, весь цикл развития *Opisthorchis felineus* занимает 4-4,5 месяца.

Эпидемиология

Наиболее крупный эпидемический очаг описторхоза находится в Западной Сибири и Восточном Казахстане в Обь-Иртышском регионе, где пораженность населения достигает очень высоких цифр, что связано с гидрологическими, особенностями рек протекающих по данным регионам. Описторхоз – природно-очаговая болезнь, широко распространенная среди диких животных, питающихся рыбой. Однако в эндемических очагах описторхоза основным источником инвазии для человека и домашних животных является сам человек.

Заражение человека происходит при употреблении в пищу сырой, малосоленой и плохо провяленной рыбы семейства карповых (язь, елец, сибирская плотва (чебак), лещ, линь, пескарь, голянь, верховка). Зараженность карасей, сазана, карпа в Обь-Иртышском бассейне не доказана. В других водных бассейнах страны, кроме перечисленных видов рыб (если они обитают в этих бассейнах), заражены густера, голавль, синец, белоглазка, красноперка, чехонь, укляя, подуст, жерех, усач, шиповка.

Пораженность описторхозом связана с особенностями бытовых навыков, традиций населения эндемических очагов: употреблением в пищу термически не обработанной и не прошедшей специальной консервации рыбы. Наиболее пораженными являются коренные жители населенных пунктов, расположенных по руслу рек, где происходит наибольшее заражение воды фекалиями. Пораженность населения увеличивается по направлению к низовьям вследствие накопления инвазионного материала. В эндемических очагах инвазированность описторхисами выявляется с 1-3-летнего возраста. Пораженность достигает максимума к 14-15 годам, оставаясь на этом уровне до возраста 50-60 лет, после чего процент инвазированных несколько снижается.

Патогенез

При попадании инвазированной рыбы в желудок и двенадцатиперстную кишку человека метацеркарии освобождаются от оболочки и по общему желчному протоку активно перемещаются во внутривисцеральные желчные ходы, где происходит половое созревание и оплодотворение паразитов. Основными патогенетическими факторами описторхоза человека являются следующие:

- механический,
- аллергический,
- нейрогенный,
- вторично-инфекционный.

Патогенез острой фазы описторхоза связан с аллергическими реакциями, развивающимися в ответ на антигены личиночных стадий паразита. Отсутствие острой фазы болезни у коренных жителей очагов объясняется иммунологической толерантностью, которая носит генетический характер. **В патогенезе хронической стадии** описторхоза ведущую роль играют повторные заражения, на этой стадии в патогенез включаются, наряду с аллергическими реакциями, механический, нейрогенный и вторично-инфекционные факторы.

Клиническая картина

В клинической картине описторхоза выделяют острую и хроническую стадии.

Острая стадия

Наблюдается у лиц, приехавших в очаг заражения, т. е. у пришлого населения, тогда как у коренного населения болезнь имеет первично-хроническое течение без выраженной острой стадии. Необходимо отметить, что далеко не у всех лиц, приехавших в очаг, выявляется острая стадия болезни. Клиническому проявлению острой стадии способствует поступление большой дозы инвазированного материала, тогда как при заражении малыми дозами инвазия часто принимает первично-хроническое течение. Длительность инкубационного периода составляет 2-4 недели.

Варианты острой стадии описторхоза:

1. Стертая форма. Характеризуется подъемом уровня эозинофилов в крови до 10-15% на фоне нормального или несколько повышенного содержания лейкоцитов без других клинических признаков инвазии.
2. Легкая форма. Характеризуется повышением температуры до 38,5° С, эозинофилией до 15-25% на фоне умеренного лейкоцитоза. Лихорадка держится 1-2 недели и практически не падает, после чего наступает латентный период, появляются боли в правом подреберье. Эозинофилия держится 1-3 месяца.
3. Среднетяжелая форма. Характеризуется высокой лихорадкой ремиттирующего типа в течение 2 недель с высыпаниями на коже экссудативного характера и катаральными явлениями со стороны дыхательных путей. Эозинофилия крови 20-40% на фоне умеренного лейкоцитоза и умеренного повышения СОЭ.
4. Тяжелая форма:
 - тифоподобный вариант – температура с ознобом, кожными высыпаниями, бронхиальной астмой с мигрирующими инфильтратами, болями в животе, с расстройством стула. Эозинофилия 80-90% при лейкоцитозе $20-30 \times 10^9/\text{л}$;
 - гепатохолангитический – клиника острого гепатита с желтухой гепатоспленомегалией и общей интоксикацией;

- гастроэнтероколитический – клиника эрозивно-язвенного гастродуоденита.

Хроническая стадия

Хронический описторхоз протекает в виде двух основных синдромов:

- синдром холецистопатии – клиника хронического рецидивирующего холецистита с атонией желчного пузыря;
- синдром гастродуоденопатии – клиника хронического гастродуоденита с формированием эрозивно-язвенных дефектов слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки.

Возможно сочетание обоих синдромов, а также присоединение панкреатопатии.

При холецистопатическом варианте болезнь имеет относительно монотонное течение с постоянным чувством тяжести, давящими болями в области правого подреберья, иррадирующими в правую ключицу или под лопатку справа. Четкой связи с погрешностями в диете нет. Обострения провоцируют механический фактор (трясая езда, бег, физическая нагрузка), а также интеркуррентные инфекции.

При гастродуоденопатическом варианте описторхоз характеризуется хроническим гастродуоденитом монотонного доброкачественного течения. У 20% больных выявляется язвенно-эрозивный гастродуоденит с локализацией язвенных поражений исключительно в двенадцатиперстной кишке. От истинной язвенной болезни он отличается угнетением кислотообразующей функции желудка, отсутствием четкой сезонности обострений, суточного ритма болей.

Излечение от описторхоза в поздние сроки после заражения не приводит к ликвидации хронического гастродуоденита и не всегда предупреждает рецидивы язвообразования.

Осложнения описторхоза

- Гнойный холецистит.
- Холангиогепатит.
- Холангиоцеллюлярный рак печени (холангиокарцинома).
- Карциноматоз желудка.
- Карциноматоз поджелудочной железы

Диагностика

Диагноз описторхоза ставят на основании эпидемиологического анамнеза, характерных клинических симптомов острой или хронической стадии болезни, при обнаружении в желчи (при дуоденальном зондировании) или в фекалиях яиц описторхисов. Необходимо помнить, что в течение первых 6 недель после заражения (до созревания паразитов и выделения ими яиц) паразитологический диагноз описторхоза подтвердить невозможно. Кoprooвoскoпия (методы Като-Кац, формалин-эфирного или эфирно-уксусного осаждения). Общий анализ крови: наиболее характерной особенностью является эозинофилия. Кроме того, проводят серологи-

ческие исследования с описторхозным диагностикумом в РНГА и ИФА (иммуноглобулины класса М и G).

Лечение

Лечение больных описторхозом антигельминтиком бильтрицидом (празиквантель, азинокс и др.) следует проводить только в условиях стационара.

Ввиду ограниченности поступления препарата из всех выявленных больных описторхозом лечению бильтрицидом подлежат: приезжие в очаг из неэндемичных по описторхозу районов страны с острой и хронической стадиями болезни; дети и подростки из числа местного населения с клинически выраженной симптоматикой; коренные жители очагов с острой и подострой стадиями болезни; больные описторхозом, отягощенным сопутствующими заболеваниями инфекционной и неинфекционной этиологии.

Перед началом лечения больным проводят общее клиническое обследование (клинический и биохимический анализ крови, клинический анализ мочи, ЭКГ, при необходимости – инструментальное исследование печени, легких и желудочно-кишечного тракта) и определяют интенсивность выделения яиц описторхиса в фекалиях по методу Като-Кац.

Больным хроническим описторхозом с явно выраженными явлениями хронического гастродуоденита, холецистохолангита, холангиогепатита, панкреатита, общей астении в течение 2-3 недель проводят подготовительную патогенетическую терапию для улучшения функции пораженных органов (диета 5, гепатопротекторы, спазмолитики, желчегонные и ферментные препараты, антигистаминные средства, тюбажи с минеральной водой через день, по показаниям проводится дезинтоксикационная терапия). Бильтрицид назначается в дозе 60 мг на 1 кг массы тела в сутки в три приема после еды с промежутками между приемами не менее 6 часов. Специальной диеты не требуется и слабительное не назначается.

Бильтрицид противопоказан при беременности. Грудные дети в день лечения матери и последующие трое суток переводятся на искусственное питание. В день лечения, ввиду возможного появления головной боли, головокружения, общей слабости больным назначается постельный режим. Все указанные выше явления проходят без дополнительной терапии.

При терапии бильтрицидом больных в острой стадии описторхоза возможно усиление аллергических проявлений, лихорадки, кожных высыпаний, катаральных явлений в органах дыхания, учащение стула и др., проявляющихся в течение 1-2 недель после лечения. Для снятия побочных реакций назначают десенсибилизирующую терапию (антигистаминные препараты – димедрол, тавегил, пипольфен, кальция хлорид, аскорбиновую кислоту 0,5-1,0 г., внутрь или парентерально). При необходимости вводят парентерально физиологические растворы хлорида натрия, глюкозы или гемодез до 500 мл.

У отдельных больных возможны нарушения ритма сердца, отрицательная динамика ЭКГ (снижение зубца

Т в грудных отведениях без клинической симптоматики), которая нормализуется в течение 7-10 дней без дополнительной терапии.

Через 2-3 дня после лечения больным проводят повторные клинические и биохимические исследования крови, клинический анализ мочи.

Контроль эффективности лечения больных описторхозом бильтрицидом проводят через 3 и 6 месяцев после дегельминтизации, трехкратно методом Като-Кац или эфирформалиновым методом. При отсутствии яиц в фекалиях проводят исследование дуоденального содержимого на яйца описторхоза в те же сроки, при возможности – серологические исследования с описторхозным диагностикумом в РНГА и ИФА.

При отсутствии паразитологического эффекта повторный курс лечения бильтрицидом проводится через 6 месяцев.

Эффективность лечения бильтрицидом больных с описторхозной инвазией составляет, по данным НИИ краевой инфекционной патологии и 3-й городской клинической больницы г. Тюмени, около 95-97%.

Профилактика

Успех борьбы с описторхозом зависит от совместных усилий медицинских работников и населения. Степень защищенности людей определяется уровнем их знаний о мерах профилактики инвазии, их санитарной культурой, что достигается санитарно-просветительной работой. Особое внимание должно уделяться обучению населения правилам обработки рыбы в домашних условиях.

Обеззараживание рыбы гарантируют следующие способы ее обработки:

1. Варка рыбы в течение 15-20 мин. с момента закипания.
2. Жаренье рыбы небольшими кусками, в распластанном виде, под крышкой, с добавлением большого количества жира в течение 15-20 мин.
3. Приготовление котлет, тефтелей и др. из рыбы 15-20 мин.
4. Выпекание пирога с рыбой – не менее 60 мин.
5. Посол рыбы – не менее 2 недель из расчета 2 кг соли на 10 кг рыбы.
6. Вяление. *Первый способ* – посол в течение 2 недель из расчета 2 кг соли на 10 кг рыбы, вымачивание и вяление по вкусу, *второй способ* – посол из расчета 2 кг соли на 10 кг рыбы, но в течение 3 дней, а затем, не вымачивая, вяление в течение 3 недель.
7. Замораживание рыбы весом до 1 кг при температуре минус 28° С в течение 41 часа, при температуре минус 35° С – 10 часов. В бытовом холодильнике метацеркарии сохраняют жизнеспособность более месяца.
8. Перед холодным копчением рыбу предварительно обеззараживают путем посола (в течение 2 недель из расчета 2 кг соли на 10 кг рыбы) или замораживания (при температуре минус 28° С в течение 41 часа, при температуре минус 35° С – 10 часов).
9. Горячее копчение при температуре плюс 70-80° С – в течение 2-2,5 часов.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СРЕДСТВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ ПАТОЛОГИИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА (ПТ)

Арсенал этих средств велик, учитывая большую протяженность ПТ, различие структуры и функции входящих в него органов, разнообразие патологических процессов. Поэтому ниже будут рассмотрены препараты, более или менее специфично применяемые именно при патологии ПТ в широкой терапевтической практике (но не диагностические препараты, противоопухолевые, антибактериальные, противовоспалительные и т. п.; в необходимых случаях такие препараты будут лишь упоминаться).

В патологии пищевода ведущее значение принадлежит желудочно-пищеводному рефлюксу, вызывающему изжогу, воспаление пищевода (рефлюкс-эзофагит) и часто имитирующему приступы стенокардии. В результате забрасывания кислого содержимого может развиваться изъязвление пищевода, возможна метаплазия эпителия (эзофагит Баррета, рассматриваемый как предрак).

Одним из важных патогенетических моментов возникновения рефлюкса считают пониженный тонус нижнего пищеводного сфинктера (с 20 – норма – до 8-10 мм рт. ст.). Поэтому для коррекции используются препараты, нормализующие моторику (повышают тонус пищеводного сфинктера и расслабляют привратник) и улучшающие эвакуацию пищи из желудка а также антипептические средства (в частности, H_2 -блокаторы – см. ниже).

Наиболее широко из таких средств применяется метоклопрамид (церукал, реглан) – по 10 мг 3 раза в день до еды и на ночь (или в/м 2 мл 0,5% раствора). В механизме действия играет роль антидофаминовый эффект – блокада D_2 рецепторов желудка и двенадцатиперстной кишки (противорвотное действие – за счет блокады таких же рецепторов в триггерных зонах ствола мозга); это определяет и ряд побочных эффектов – до 15% (снижение потенции, сонливость, паркинсоноподобные симптомы, особенно у детей и пожилых).

Меньше побочных эффектов (за счет худшего проникновения через ГЭБ) у препарата домперидон (мотилиум), который к тому же несколько активнее – используют в тех же дозах.

Цизаприд (координакс, препульсид) имеет иной механизм действия: он стимулирует $5HT_4$ (серотониновые) рецепторы ауэрбаховского миэнтерального сплетения. Высоко селективен (не влияет на слюноотделение, не стимулирует выработку пролактина, не вызывает центральных и нейроэндокринных эффектов), считается значительно более активным, чем церукал и мотилиум: при рефлюкс-эзофагите клинический эффект достигается в 60-80%, при лечении неязвенных диспепсий – 60-90%: уменьшаются боль, метеоризм, отрыжка. Вводят по 5 мг 3 раза в день до еды, при необходимости – до 20 мг на прием, при поражениях почек – в 2 раза ниже. Побочные эффекты (боли в животе, поносы) связаны с избыточным усилением перистальтики – но зато значительно более эффективен при запорах (а церукал – при тошноте). Иногда удлиняет интервал QT (в связи с этим в ряде стран его применение ограничено). Повышению тонуса нижнего пищеводного сфинктера способствует соматостатин (октреотид), наряду с другими его эффектами на ЖКТ, эвакуацию желудочного содержимого усиливает «мотилиномиметик» эритромицин.

Для повышения эффективности лекарств больные после еды не должны ложиться, наклоняться. Желательно избегать употребления седативных и снотворных препаратов, М-холинолитиков, антагонистов Ca , нитратов, β -блокаторов, теофиллина (все они снижают тонус пищеводного сфинктера); алкоголя, газированных напитков, шоколада, кофе, жиров, острой пищи.

В последние годы появились мощные противорвотные средства – селективные блокаторы серотониновых ($5HT_3$) рецепторов – *ондансетрон* (зофран), *гранисетрон* (китрил), *трописетрон* (новобан – доза 2-5 мг, эффект – 24 часа), в основном, правда, используемые в онкологии для купирования тошноты и рвоты при химиотерапии. В арсенале противорвотных средств остаются и фенотиазины, в частности, тиэтилперазин (торекан), алимемазин (терален) – «мягкий» препарат.

Патология желудка занимает центральное место среди поражений ПТ. При этом наиболее часто возникают гипо- или гиперсекреторные гастриты. Секреция желудка (в первую очередь – соляной кислоты, способствующей

щей затем переходу пепсиногена в пепсин) регулируется нервным и гуморальным путями.

Парасимпатические влияния (блуждающий нерв, выделяющий ацетилхолин, сакральные нервные волокна) ведут к усилению секреции и моторики. Симпатические влияния менее изучены, возможно, способны нарушать трофику стенки желудка.

Гуморальные факторы – гистамин (вырабатываемый энтерохромафинными клетками) и гастрин (вырабатываемый гастринпродуцирующими (G)– клетками), действуя на соответствующие рецепторы, мощно стимулируют секрецию HCl.

Гипосекреторные гастриты с гистаминрезистентной ахилией (атрофические, гастриты типа А) составляют всего 1%, носят обычно аутоиммунную природу, поражают, как правило, тело желудка и требуют в основном заместительной терапии (пепсин, пепсидил, ацидил-пепсин, натуральный желудочный сок). Возможно применение и экстрактов желудка свиней (абомин, сугаст-2) совместно со спазмолитиками. При умеренной секреторной недостаточности используют препараты, улучшающие кровообращение и трофику стенки желудка в расчете на вторичное улучшение секреции. Обычно применяют аналоги теофиллина (эуфиллин, теоникол (компламин), трентал (пентоксифиллин) или никотиновой кислоты. Трофический эффект могут оказать анаболические стероиды, антиоксиданты, растительные витаминные препараты типа масла облепихи, хотя объективные данные получить здесь трудно. Мощным эффектом обладает препарат гастрин *пентагастрин*.

Сохраняют значение «рефлекторные» – с рецепторов ротовой полости – стимуляторы секреции: «горечи» полынь, золототысячник, а также растения с комплексным эффектом: подорожник и его препарат *плантаглюцид* (отхаркивающее, спазмолитик), *душица* (желчегонное, отхаркивающее, седативное), *зверобой* (диуретик, желчегонное), *аир* («регулятор» секреции), *алоэ* (желчегонное, слабительное). Последнее, в отличие от других растений, противопоказано при беременности, геморрое, маточных кровотечениях. Все эти эффекты в контролируемых исследованиях не доказаны.

При гастрите с сохраненной или повышенной секрецией (встречающийся у подавляющего числа больных гастрит типа В) проводится такая же фармакотерапия, как и при язвенной болезни (ЯБ) желудка или двенадцатиперстной кишки (ДПК).

По-прежнему ведущей считается роль кислотного, «пептического» фактора (пепсин активируется соляной кислотой), что подтверждается эффективностью антацидов, блокаторов секреции HCl.

Придают значение нарушению функции «слизисто-гидрокарбонатного барьера». Механическим компонентом его является покрывающий эпителий слой слизи (продуцируемой добавочными клетками) в виде геля, равный 10-кратной высоте эпителиальной клетки. Существуют данные, что этот гель при ЯБ содержит мень-

ше гликопротеидов. Химическим компонентом барьера является гидрокарбонат натрия, секреция которого в просвет желудка составляет около 10% от таковой HCl. Он нейтрализует протоны, чему способствует толстый слой слизи, замедляющий их диффузию к стенке желудка, поэтому pH на ее поверхности равна примерно 6-8 (соответствует нейтральной реакции). Результат нарушений структуры барьера – лизис эпителиальных клеток с последующей реэпителизацией, однако вновь образованный эпителий менее устойчив к повреждающим воздействиям. Функционирование барьера секреция ионов гидрокарбоната из крови через межклеточные промежутки, определяется эффективным кровоснабжением, которое может нарушаться, в частности, хроническим воспалительным процессом (стаз, спазм сосудов).

Важным этиологическим фактором гастрита (типа В) считается бактерия *H. pylori* (обнаруживается у 80-95% больных), которая не разрушается соляной кислотой, так как выделяет аммиак (щелочь), что позволяет микробу внедряться в подслизистый слой пилорического отдела желудка или двенадцатиперстной кишки (аммиак, кроме того, сам токсичен для эпителия, а также повышает активность G-клеток, являясь ложным сигналом о подщелачивании, – при закислении эти клетки, напротив, перестают выделять гастрин). Кроме аммиака *H. pylori* выделяет CO₂, H₂S, а также способствует образованию мощного вазоконстриктора – лейкотриена D₄. Правда, указывают и на возможную позитивную роль этих бактерий – предотвращение гастроэзофагеального рефлюкса и даже аденокарциномы.

Для доказательства наличия *H. pylori* используют уреазный тест: меченую мочевины вводят внутрь, образующуюся под влиянием уреазы *H. pylori* меченую углекислоту улавливают в выдыхаемом больным воздухе.

Исходя из патогенеза заболевания, фармакотерапия при ЯБ (и гастрите типа В) проводится в трех направлениях:

- борьба с кислотным (пептическим) фактором;
- борьба с *H. pylori* (кампилобактериозом);
- улучшение кровоснабжения, трофики и регенерации (как элемент комплексной терапии).

Исторически при ЯБ применялись десятки препаратов. В настоящее время круг их значительно сузился, поскольку эффективность препарата определяется в контролируемых исследованиях в сравнении с плацебо и должна удовлетворять двум критериям: эффективно повышать частоту заживления язвы в течение 4-6 недель (на фоне плацебо – 40%); эффективно снижать частоту рецидивов ЯБ на протяжении года (на фоне плацебо – практически 100%). Однако и сейчас иногда используют препараты с низкой собственной антиульцерогенной активностью, но обладающие седативным эффектом. Наиболее известен *эглонил* (сульпирид), сочетающий холинолитическое, противорвотное и седативное действия. Вводят внутрь (капсулы по 50 мг) или парентерально (ампулы 100 мг) 2-4 раза в сутки.

Естественно, необходимо устранить ulcerогенные воздействия – курение, применение парасимпатомиметиков (типа резерпина, прозерина и т. п., нестероидных и стероидных ПВС, если это клинически возможно). В принципе, язвы желудка заживают труднее, чем язвы двенадцатиперстной кишки.

Блокаторы секреции соляной кислоты

Много лет основным препаратом этой группы считался М-холинолитик *атропин*, блокирующий два типа рецепторов (M_1 и M_2) и предотвращающий вагусный компонент секреции. Эффективной антисекреторной дозой у конкретного больного считается та, что вызывает четкое ощущение сухости во рту (действие препарата ослабевает сверху вниз по ходу ЖКТ). В первые дни препарат вводят парентерально, затем можно перейти на капли внутрь. Результаты монотерапии атропином мало отличаются от плацебо, к тому же достаточно известны его классические побочные эффекты (атония мочевого пузыря, делирий, тахикардия) и противопоказания (глаукома, аденома простаты). Однако препарат хорошо снимает боль (можно в сочетании с миотропными спазмолитиками) и этим ценен в остром периоде болезни. Аналоги атропина используют реже. *Метацин* можно применять внутрь, не выражены «центральные» эффекты, *хлорозил* мощнее атропина – дольше действует, *платифиллин* – эффективный спазмолитик. Все упомянутые препараты, как и атропин, неселективны – при этом блокада M_2 -рецепторов ведет к снижению секреции защитного гидрокарбоната, что снижает эффективность лечения.

К селективным (M_1) холиноблокаторам относится *пирензепин* (гастроцепин), по структуре сходный с трициклическими антидепрессантами. Снижает как базальную, так и стимулированную секрецию на 50-70%, угнетает выработку пепсина, улучшает кровоток в слизистой желудка. Обычно назначают по 1 табл. (25 мг) перед едой и на ночь либо по 2 табл. 2 раза в день. Монотерапия пирензепином оказалась высокоэффективной: первичное заживление язвы – 80-90%, рецидивирование – 30-40% (что, по ряду данных, реже, чем от H_2 -блокаторов). Возможна комбинация с субцитратом висмута (Де-нол).

Препарат эффективен и при синдроме Золлингера-Эллисона. Избирательно связывается с рецепторами желудка, что определяет его активность и низкую токсичность: самое частое осложнение – сухость во рту – лишь при высоких дозах (150 мг/сут); иногда вызывает тошноту, рвоту, очень редко – алопецию. Считается менее опасным, чем H_2 -блокаторы, которые сильнее угнетают секрецию, что может вести к инфекционным осложнениям. В отличие от *омепразола* (см. далее), не повышает уровень гастрина в крови.

Парентеральное введение пирензепина (в/м 10-20 мг 2-3 раза в сутки), препятствуя активации пепсина и, как результат, разрушению им тромбов, способствует остановке язвенного кровотечения (обычная программа лече-

ния: холод, голод, покой; парентерально – *викасол* 2-3 мл, *дицинон* (этамзилат) 4-5 мл, *е-аминокапроновая кислота* 400-500 мл 5%-го раствора, *соматостатин* 250 мкг/час 2-3 суток). Внутривенно вводят гастроцепин и при «стрессовых» язвах у послеоперационных больных в реанимации. По сравнению с использованием *ранитидина* (тоже в/в, 200 мг), ниже риск размножения микрофлоры в желудке, бактериемии и вторичных пневмоний. Поддерживающий (длительный) курс лечения гастроцепином – 1-2 табл. после ужина. Более эффективным (в 25 раз активнее) и еще менее токсичным считают новый препарат этой группы *телензепин*.

Определенную клиническую роль, главным образом в отечественной практике, играет препарат *даларгин* (лейцин-энкефалин, в структуре которого содержится аргинин, препятствующий проникновению препарата через ГЭБ). Подобно другим энкефалинам влияет на опиатные рецепторы желудка, снижая секрецию HCl (давно известен подобный эффект морфина). Вводят внутримышечно в широком диапазоне доз (от 0,1 до 10 мкг/кг). При более высоких дозах, однако, эффект снижается. Хотя по данным авторов, использовавших даларгин, конечный эффект его не уступает H_2 -блокаторам, серьезные контролируемые исследования его не известны.

H_2 -блокаторы (блокаторы гистаминовых рецепторов 2-го типа), напротив, детально изучены и получили мировое признание. По современным представлениям, H_2 -рецептор – это гистаминчувствительная аденилатциклаза. Блокируя ее, препараты снижают гистаминовую стимуляцию секреции HCl; обладают также антигастриновым действием. В результате снижается активация пепсина (как и пирензепин, используют парентерально при язвенном кровотечении), что дает четкий антиulcerогенный эффект: первичное заживление – 85-90%, рецидивирование – 50%.

H_2 -блокаторы разделяют на 3 поколения, каждое следующее, как правило, эффективнее предыдущего, что позволяет использовать препараты в более низких дозах, соответственно, с меньшим числом нежелательных эффектов.

Классический представитель этой группы – циметидин – препарат 1 поколения, сейчас практически не используется в связи с большим числом побочных эффектов, проявляющихся, правда, не часто. Наиболее известны пролактинемия с гинекомастией и снижением потенции (за счет антидофаминового эффекта), лейкопения вплоть до агранулоцитоза (связывается с рецепторами на лейкоцитах), изменения психики (депрессия, судороги, деменция), сердечно-сосудистые нарушения (гипотония, брадикардия, иногда – остановка сердца), токсический гепатит, нефрит. В целом число побочных эффектов от H_2 -блокаторов нарастает с возрастом. Циметидин – мощный ингибитор микросомальных ферментов печени, меняет фармакокинетику многих препаратов.

Несколько более эффективны, но главное – значительно менее токсичны H_2 -блокаторы 2 поколения: ранитидин (зантаг, ранисан) и низатидин (аксид). Обычно эффективна доза ранитидина 300 мг в сутки (иногда – до 600). В мышцы или вену – по 50-100 мг через 6-8 часов. Поддерживающая доза 150 мг на ночь. Помимо секреции, благоприятно влияют на моторику, способствуя эвакуации пищи из желудка. Большинство побочных эффектов циметидина у них встречается значительно реже либо отсутствует. В частности, ранитидин не снижает клиренс креатинина, может использоваться при умеренной почечной недостаточности; низатидин не ингибирует микросомальные ферменты печени. Имеется препарат пилорид – сочетание ранитидина с висмут-цитратом (соответственно 150/240 мг).

3 поколение представлено фамотидином (квamatел, пепсидин, ульфамид) – еще более эффективным и малотоксичным препаратом (суточная доза – 40 мг на ночь (или в 2 приема), поддерживающая – 20 мг); из осложнений (редко) отмечают головную боль, иногда несколько снижает сердечный выброс. В США разрешен безрецептурный отпуск фамотидина как препарата для борьбы с изжогой.

Предпочтительно длительное, многолетнее применение этих препаратов (например, ранитидина по 1 таблетке перед сном), в частности, у курящих (курение ослабляет эффект любых противоязвенных препаратов), на фоне семейной предрасположенности, при вынужденном приеме ульцерогенов (типа НПВС), на фоне заболеваний, способствующих развитию пептических язв (цирроз печени, ревматоидный артрит), при неэффективном курсовом лечении.

В обычной практике чаще используют именно последнее (2-3 месячный курс с переходом на антациды). При рецидиве лечение возобновляется. В последние годы говорят о возможности «самолечения» – при ощущении ухудшения состояния для предотвращения рецидива больной самостоятельно принимает препарат: 4-6 дней – полную дозу, 2-3 недели – поддерживающую, после купирования обострения введение прекращают (при неэффективности – консультация врача). В двойной суточной дозе (ранитидин – 600 мг, фамотидин – 80 мг) препараты используют для заживления язв пищевода при рефлюкс-эзофагите либо при отсутствии заживления язвы в течение 12 недель, а также для профилактики язв желудка при приеме НПВС (язвы ДПК предотвращаются стандартной дозой).

Отменяют H_2 -блокаторы постепенно, во избежание синдрома отмены (обострение, связанное с компенсаторным увеличением числа *энтерохромафинных клеток*, вырабатывающих гистамин). Если при введении препаратов 1-2 недели симптоматика не улучшается следует предположить ее «неязвенное» происхождение.

Внутривенное введение H_2 -блокаторов (обычно через 12 часов) нередко используют в отделениях интенсивной терапии у больных с сепсисом, шоком, полиор-

ганной недостаточностью для предотвращения стрессовых язв (с сомнительным успехом, учитывая, что у половины таких больных секреция ЖКТ отсутствует и дальнейшее снижение кислотности открывает путь инфицирования пищеварительного тракта).

Обычно 5-10% больных ЯБ резистентно к H_2 -блокаторам. В этих случаях используют *блокаторы протонной помпы* – наиболее мощные антисекреторные препараты, непосредственно влияющие на секрецию ионов водорода в просвет желудка за счет блокады SH-групп (связываются с молекулами цистеина Na^+ - и K^+ -АТФаз) и обладающие высокой селективностью (в других органах не действуют).

Поскольку секреция HCl в париетальной клетке блокируется на заключительном этапе, тормозящее действие не зависит от стимуляции секреции. Используют в основном *омепразол* (омепрол, омез, зероцид, оксид).

По химической природе слабое основание, производное бензимидазола, избирательно концентрируется в кислом содержимом канальцев желез, в париетальных клетках превращается в активную форму – сульфенамид, блокирующий транспорт H-ионов.

Введение 30 мг (утром или вечером вне зависимости от приема пищи) снижает кислотность на 80% и в течение 4 недель обычно вызывает заживление у лиц, резистентных к H_2 -блокаторам; увеличение дозы к усилению эффекта не приводит, доза 15 мг менее эффективна, но используется в качестве поддерживающей. Рецидивы – не чаще, чем в 1/3 случаев.

Эффективен при рефлюкс-эзофагите, ведет к заживлению язв пищевода; при них и при синдроме Золлингера-Эллисона (гипергастринемия с язвой желудка за счет гастрин-продуцирующей опухоли поджелудочной железы – гастриномы) доза омепразола – 60-160 мг в сутки. Выпускается в капсулах или таблетках со специальным покрытием для предотвращения разрушения в желудке. Имеется форма для парентерального введения.

В последние годы тактика применения омепразола изменилась, поскольку установлена его высокая антикампилобактериальная активность (видимо, за счет резкого повышения pH в желудке) и он используется как основной компонент эрадикационной терапии (см. далее) практически у всех больных на начальном этапе лечения язвенной болезни.

Побочные эффекты – боли в эпигастрии, понос, метеоризм, запоры, головная боль; иногда – гинекомастия, снижение потенции, обострение подагры. Вызывает гипергастринемию, гиперплазию G-клеток и слизеобразующих клеток, которая проходит после прекращения приема. Опасения возможности развития опухолей в желудке на фоне индуцированной ахилии не подтвердились. Серьезные осложнения отсутствуют. Более новые аналоги – *пантопразол*, *лансопразол*. Последний активнее омепразола – в дозе 30 мг вызывает рубцевание почти у всех больных, столь же эффективен при рефлюкс-эзофагите.

С учетом высокой стоимости препаратов, резкое подавление ими секреции, основными показаниями к постоянному их использованию считают непрерывно рецидивирующую язву двенадцатиперстной кишки, рецидив анастомоза после резекции желудка по поводу язвы, а также упомянутые тяжелый рефлюкс-эзофагит и синдром Золлингера-Элисона.

Антацидные препараты

Наряду с блокаторами секреции снижают активность «пептического фактора», связывают и нейтрализуют HCl, тем самым снижая переход пепсиногена в пепсин. Могут быть выгоднее блокаторов секреции в жарком климате, когда из-за опасности кишечных инфекций резко снижать продукцию HCl может быть невыгодно.

Число антацидов (А) весьма велико. К всасывающимся А относят *гидрокарбонат натрия* и *окись магния*. Вводят их через 20-40 мин. после еды для ускорения эвакуации из желудка либо для снятия изжоги, на высоте поздних болей. Сода действует быстрее, зато у окиси магния большая кислотосвязывающая способность. Ряд недостатков гидрокарбоната натрия ограничивает его применение: вызывает задержку натрия, анорексию, полиурию, алкалоз «молочно-щелочной синдром», у ряда больных – нефролитиаз.

Более прочные позиции завоевали невсасывающиеся (вернее, плохо всасывающиеся) антациды – препараты на основе солей висмута или алюминия. Для большего эффекта их используют в форме гелей. Из препаратов на основе алюминия шире других известен *альмагель* (гидроокись алюминия, магния, в некоторых вариантах с добавлением анестезина; аналоги – гастрогель, маалокс, магальдрат). Фосфалюгель содержит еще и сорбитол (дополнительное желчегонное действие).

Все они эффективно связывают кислое содержимое желудка, хотя представления об «обволакивающем» действии этих препаратов последними данными не подтверждаются. Комплексными антацидами являются препараты пее-хоо, гавискон и др. Традиционным является их использование между приемами пищи, поскольку сама пища (белки в ее составе) – мощный кислотосвязывающий фактор, хотя и стимулирует секрецию. На связывании кислоты в желудке с органическими веществами основано действие таких препаратов, как *гастрофарм*, *смекта* (также содержит магния и алюминия гидроксиды) и др.

Учитывают и «профиль» повышения секреции: на фоне высокой базальной секреции антациды вводят натощак, при высокой стимулированной секреции – через час после приема пищи (при этом диета больных ЯБ не является столь жесткой, как раньше: ограничение в приеме обычной пищи – 7-10 дней; прием фруктов, овощей не возбраняется).

Монотерапия всеми указанными антацидами не используется из-за невысокого эффекта, хотя имеются

попытки доказать ее обоснованность (оценку «качества» рубца после заживления – см. ниже).

К традиционным препаратам на основе висмута относят *викаир* (содержит также крушину, аир), *викалин* (содержит спазмолитик келлин). Связывающая способность, как и собственная эффективность, невысока; могут использоваться для профилактики рецидивов ЯБ как компонент комплексной терапии.

В последние годы показана способность антацидов стимулировать пролиферацию. Структура рубца при заживлении оказывалась лучшей, чем при использовании омепразола. Рациональная терапия – введение не реже 4 раз в сутки в средних дозах. Могут быть полезны и при эзофагите.

Коллоидный субцитрат висмута (де-нол), помимо эффективного связывания кислого содержимого, длительно контактирует с язвенным дефектом, образуя защитную пленку, оказывает противовоспалительный эффект, снижает образование лейкотриенов и повышает – бикарбоната и простагландинов. Один из механизмов его действия – эффективное подавление *H. pylori*, особенно в комбинации с антибиотиками, так как сам он действует на бактерии только локально. В результате активность де-нола значительно выше, чем обычных антацидов, в частности, при монотерапии заживление наблюдается как правило, а число рецидивов обычно ниже 20%.

Как и H_2 -блокаторы, его необходимо принимать длительно – 4-8 недель (в таблетках по 120 мг – 3-4 в день до еды и на ночь или в суспензии). Поддерживающая терапия проводится аналогично. Побочных эффектов немного, но при длительном приеме больших доз на фоне почечной недостаточности может возникнуть висмутовая интоксикация (энцефалопатия). Необходимо предупредить больного о том, что пищу и другие антациды не следует принимать за 2 часа до и 30 мин. после приема де-нола и о возможной черной окраске стула.

При обострении язвенной болезни де-нол на 5-7 дней можно сочетать с H_2 -блокаторами. Аналогичное действие проявляют *трикалия цитрат висмута* (вентрисол), *субсалицилат висмута* (ятрокс). Комплексные препараты – упомянутый *пилорид* (ранитидин – висмута цитрат), *гастростат* – сочетание цитрата висмута с тетрациклином и метронидазолом.

Сукральфат (вентер, алсукрал, антепсин) – коллоидный препарат алюминия (гидроокись алюминия в сульфатированной дисахарозе). По действию похож на де-нол, но несколько слабее. Вводят по 500-1000 мг до еды трижды в день и на ночь (при длительной терапии – 3 раза). Проявляет свойства сурфактанта с тропностью к фосфолипидам, стимулирует пролиферацию эпителия желудка (активирует гены, ответственные за синтез эпителиального фактора и чувствительность рецепторов к этим факторам). Считают, что качество рубца после заживления при применении сукральфата луч-

ше, чем при лечении омепразолом. Более активен при «высоких», медиастральных язвах, в том числе резистентных к H_2 -блокаторам, может снизить риск развития стрессовых язв. Сукральфат задерживает всасывание других лекарств (тироксин, фторхинолоны).

Ряд клиницистов предлагают на «первой ступени» лечения ЯБ использовать антациды и пирензепин (при благоприятном течении), на «второй» (увеличение язвенного дефекта, учащение обострений) – H_2 -блокаторы и омепразол.

По традиции, при гиперацидных состояниях используют и растительные препараты, хотя эффект от них скорее декларативен. Комбинация настоев ромашки (*Chamomilla*), календулы (*Calendula*) и тысячелистника (*Millifolium*), помимо антацидного, может дать противовоспалительный и кровоостанавливающий эффекты. «Противоязвенными» растениями считаются сушеница топяная (*Gnaphalium uliginosum*), синюха (*Polemonium coeruleum*) – с умеренным противоболевым эффектом; девясил (*Inula Helenium*) и препарат из него алантон улучшают кровообращение в желудке, дополнительно – отхаркивающий эффект. Трофическое действие приписывают облепихе, шиповнику.

Ромашка, солодка, крушина, наряду с минеральными антацидами, входят в препарат *Алицид В*.

Антикампилобактериальные препараты

Все они, кроме Де-нола, являются достаточно известными антибактериальными препаратами. Длительность курса их введения, как правило, около 10 дней. Для монотерапии не используются. В клинике высокую активность проявляет метронидазол (1 г в сутки во время еды), его обычно подключают к антипептическим препаратам. Следует помнить о нейротоксическом и тетурамоподобном действиях препарата.

H. pylori чувствительны к β -лактамам (ампициллин, оксациллин – по 2 г в сутки, курс 10 дней) и макролидам (эритромицин, в последние годы – кларитромицин), тетрациклинам (но у 50% больных – побочные эффекты), аминогликозидам, хотя сейчас резко возросло число устойчивых штаммов. Реже определяют устойчивость к нитрофуранам (фуразолидон – 100 мг 4 раза в день 10 дней, фурагин) и особенно – к фторхинолонам (офло-, цiproфлоксацин).

При этом испытывались и оказались эффективными комбинации: ранитидин-офлоксацин, ранитидин-фуразолидон, де-нол-метронидазол, омепразол-амоксациллин и т. п. К активным относят и тройные комбинации де-нол-амоксациллин (тетрациклин) – метронидазол, омепразол-де-нол-тетрациклин, омепразол-кларитромицин-тинидазол, а также «четверную» – омепразол-де-нол-тетрациклин-метронидазол. Каждый препарат дают в полной дозе.

В Российских «Рекомендациях» на первое место поставлены трехкомпонентные схемы с ингибиторами протонной помпы. Ингибиторы протонной помпы

применяются в стандартной дозировке – омепразол 20 мг, лансопразол 30 мг, пантопразол 40 мг – 2 раза в день. Эти антисекреторные препараты комбинируют с двумя антибактериальными – производным нитроимдазола (метронидазол или тинидазол), амоксицилином, кларитромицином

Трофические и репарирующие препараты

Имеются данные, что активность репаративных процессов (число ДНК-синтезирующих клеток) в зоне язвенного дефекта при плохом заживлении даже выше, чем при хорошем, что делает сомнительной концепцию усиления регенерации. Вместе с тем традиционно в качестве репаративных используют анаболические стероиды (способные вызвать депрессию, приступы паники), метилурацил. Репарирующее действие приписывают сукральфату. Трофическими противоязвенными агентами в нашей стране считают солкосерил (актовегин), получаемый из сыворотки, и оксиферрискорбон, содержащий железо.

Механизм действия неясен, эффективность сомнительна; оксиферрискорбон сходен по структуре с аллоксаном (разрушающим островки Лангерганса) и противопоказан при диабете, гепатите, панкреатите.

Более четкое трофическое действие оказывают препараты на основе простагландина Е: *мизопропрост* (сайтекотек) – 800 мкг в день в 2-4 приема, *энпростил* – 35 мкг дважды в день, *риопростил* – 300 мкг в сутки, аналоги – *орнопростил*, *арбапростил*, *ноклопрост*. Главный эффект – улучшение кровообращения в стенке желудка, повышение секреции гидрокарбоната.

Хотя многие считают их равными по активности ранитидину, как противоязвенные препараты (особенно для монотерапии) используются редко. Основное применение – для снижения ulcerогенного эффекта НПВС (связанного именно с блокадой синтеза простагландинов). Как побочный эффект отмечают лишь понос (неинтенсивный, не требующий отмены). При беременности – нежелательны, могут спровоцировать выкидыш.

Карбеноксолон (биогастрон) – препарат из корня солодки – сейчас применяют редко в связи с задержкой соли и воды (минералкортикоидный эффект), несмотря на данные о позитивном действии на пролиферацию.

Считается, что ЯБ через 5-6 лет проявляет тенденцию к спонтанному угасанию, однако за эти годы при неэффективном лечении большинство больных инвалидизируется или даже погибает за счет осложнений (в частности, пенетрация – не реже, чем в 40% случаев) поэтому интенсивная фармакотерапия – обязательна.

Средства, используемые при заболеваниях печени

Один из наименее разработанных разделов фармакологии. Наиболее частые варианты поражений печени – вирусные и токсические гепатиты, гепатохолецис-

титы, цирроз печени как исход этих заболеваний, а также нарушений печеночного кровообращения. При этом крайне сложно оценить эффективность фармакотерапии в связи с множественностью функций печени и большими функциональными резервами. Обычно об эффекте препаратов судят по степени уменьшения выраженности клинических (боли, изменения размеров, плотности печени, желтушность, сосудистые нарушения, изменения цвета мочи и кала, общая слабость) и лабораторных (синдромов цитолиза, холестаза, нарушений синтетической, поглотительно-экскреторной функций и т. д.), а также гистологических и других нарушений.

Эффективных лекарств при собственно печеночной патологии очень мало. К первоочередным фармакологическим проблемам гепатологии относится профилактика: на фоне поражений печени следует, по возможности, ограничить введение лекарств и исключить потенциально гепатотоксичные.

Лекарственные повреждения печени описаны для очень большого числа препаратов. Все же чаще это наблюдают от применения цитостатиков (аспарагиназа, метотрексат), тетрациклинов, туберкулостатиков (пиразинамид, изониазид, рифампицин), НПВС (чаще – нимезулид, парацетамолсодержащие препараты), мощных диуретиков в больших дозах, трициклических антидепрессантов, альдомета, вальпроевой кислоты, дифенина, кетоконазола.

Эритромицин, бисептол, аугментин, фурадонин также иногда могут проявить гепатотоксичность. Разумеется, алкоголь должен быть исключен.

Холестаз вызывают стероиды (анаболические, эстрогены), фенотиазины, антитиреоидные препараты, цитостатики, эритромицин, препараты золота, антидиабетические сульфаниламиды.

«Базисной» терапией при поражениях печени считается насыщение е глюкозой (плюс калий, витамины) для достаточного образования гликогена.

При острых инфекционных гепатитах обычно специфического лечения не требуется (излечиваются спонтанно через 4-8 недель).

Могут использоваться небольшие дозы кортикостероидов, однако, как правило, в том числе при токсических, алкогольных гепатитах они противопоказаны.

При поражениях парацетамолом, если после отравления прошло не более 12 часов, полезен ацетилцистеин (восстанавливает глутатион – патогенетический эффект).

Преднизолон при аутоиммунных гепатитах (на фоне активации процесса) вводят по 30-50 мг 4-10 недель с последующим снижением дозы; поддерживающая доза вводится по альтернирующей схеме. В случае неэффективности в течение 3-4 недель – постепенно отменяют.

При персистирующих формах использование ограничено – задерживают персистенцию вируса. Имеются данные мета-анализов (сводные по 22 странам) что

при активных гепатитах вирусной этиологии у больных, леченных ГКС, смертность в 3 раза выше, чем у нелеченных.

В последние годы изолированно или вместе с ГКС вводят и другие иммунодепрессанты (цитостатики, делагил). Часто начинают с дозы преднизолона 15-25 мг с добавлением азатиоприна – 50-100 мг, поддерживающие дозы преднизолона – 10 мг, азатиоприна – 50 мг. Такая схема дает в 4 раза меньше осложнений, чем монотерапия преднизолоном при сходной эффективности: клиническое улучшение – в первые недели, биохимическое – к концу года, гистологическое – после 2 лет (примерно у 2/3 больных).

В нашей стране широко используют при поражениях печени группу мембранопротекторов, хотя эффективность и этих препаратов многими берется под сомнение (в серьезных западных руководствах вообще не упоминаются). Наиболее известен комплекс эссенциале, основу которого составляет фосфатидилхолин, содержащий ненасыщенные «эссенциальные» жирные кислоты. Существует представление, что фосфолипид «встраивается» в мембраны, оказывая репарирующее действие, в первую очередь, при жировых гепатозах, циррозе печени алкогольной этиологии, при сочетанных поражениях этанолом и туберкулостатиками.

Эссенциале проявляет антиоксидантные свойства; позитивную роль, видимо, играет и комплекс витаминов, включенных в эссенциале. Для эффективной терапии препарат следует вводить в больших дозах, предпочтительно и внутрь и внутривенно. Серьезных побочных эффектов не отмечено. Используют также при поражениях почек, псориазе и токсикозах беременности.

Столь же малотоксичны, но менее эффективны (по большинству отзывов) препараты флавоноидов: силимарин (легалон), аналоги – силибор, карсил, а также мало распространенный в России цианиданол (катерген). В основе их действия, вероятно, лежит антиоксидантный эффект. При вирусных гепатитах мембранопротекторы не показаны, так как могут усилить холестаз. Смягчает симптоматику алкогольного поражения печени (наряду с противорвотным эффектом) метадоксил (таблетки по 500 и амп. по 300 мг).

Метионин как гепатопротектор почти не используется. Вместе с тем адеметионин (гептрал) может оказать пользу при холестазе, к тому же обладает антидепрессивным эффектом. Эндогенно синтезируется из метионина и аденозина, участвует, как минимум, в 3 типах реакций: трансметилировании (синтез ФЛ, в основном – ФХ), транссульфировании (синтез антиоксиданта глутатиона) и синтезе полиаминов (пролиферация гепатоцитов и регенерация печени). Способствует нормализации проницаемости мембран желчных капилляров, снижает цитолиз. Вводят по 800 мг однократно, вначале 14 дней в/в, затем 2-4 недели внутрь. Опиаты повышают проницаемость митохондриальной мембраны для К⁺ – можно адеметионин использовать у наркоманов. Участвует в про-

цессах переметилирования, что способствует нормализации проницаемости мембран желчных капилляров, снижает цитолиз. Липоевая кислота как гепатопротектор – в основном в отечественной практике.

При ХАГ (заболевание расценивают как результат снижения иммунитета) определенную роль играют *иммуностимуляторы*: Т-активин (100 мг под кожу, 10 инъекций на курс); левамизол (100-150 мг в сутки 7-10 раз через день, затем 1 раз в неделю несколько недель). Однако от такой терапии описаны тяжелые некрозы печени.

В качестве лекарственных препаратов используют α -интерфероны, которые активнее, чем γ -интерфероны, стимулируют натуральные киллеры, повышают выработку противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО- α и др.).

Обладают видовой специфичностью. Помимо природных (велферон, эгиферон), появились рекомбинантные ИФ (берофор, гаммаферон, реаферон и др.). Лечение проводят несколько недель, дозируют в млн усл. ед. Эффективны при герпесе, гепатите В, С, гриппе и ОРВИ, цитомегаловирусной и ВИЧ инфекции. Препараты интерферонов (α -интерферон, реаферон) вводят подкожно или внутримышечно по 5-10 млн ЕД в сутки 1-2 месяца. Улучшение отмечают спустя несколько месяцев. Чаще интерферон (рекомбинантный либо лимфобластный) применяют при хроническом гепатите С (3 млн ЕД 2 раза в неделю 6-12 месяцев). Терапия очень дорогая, а благоприятные отдаленные результаты – лишь у 25% больных и рецидивы возникают, как правило.

Препараты интерферонов (α -интерферон, реаферон) вводят подкожно или внутримышечно по 5-10 млн ЕД в сутки 1-2 месяца. Улучшение отмечают спустя несколько месяцев. Чаще интерферон (рекомбинантный либо лимфобластный) применяют при хроническом гепатите С (3 млн ЕД 2 раза в неделю 6-12 месяцев). Терапия очень дорогая, а благоприятные отдаленные результаты – лишь у 25% больных и рецидивы возникают, как правило.

Имеются данные, что эффект интерферонов выше при сочетании (в течение 2 лет) с малыми дозами преднизолона либо рибавирином (противовирусный препарат). Сейчас используют «пегилированные» препараты интерферонов (на полиэтиленгликоле). Действуют дольше и как-будто более эффективны.

Нередко ИФ вызывают лихорадку, головную боль, миалгии, артралгии, диспептические расстройства, мелянируют АД и ЧСС. В высоких дозах могут парадоксально нарушать иммунный статус (фурункулез, вирусные инфекции), угнетать кроветворение. Могут давать гипертермию, депрессию, импотенцию, выпадение волос. *Противопоказаны* при поражениях сердечно-сосудистой системы, почек, кроветворения, декомпенсированном циррозе печени, эпилепсии.

Многие препараты, улучшающие иммунные показатели (дибазол, циклоферон, кагоцел, амиксин) яв-

ляются низкомолекулярными *индукторами интерферонов*. К высокомолекулярным индукторам относят препараты РНК (ларифан, ридостин). Широкому применению индукторов препятствует гипореактивность, наступающая после их повторного введения, а также «неотвечаемость» даже на первое введение.

Эффективны при некоторых видах опухолей, усиливают сопротивляемость организма, улучшая эффект антибактериальной терапии. К иммуностимуляторам относят также тималин, ликолипид и др. Конечный эффект малопредсказуем.

При гепатите В показана эффективность блокаторов обратной транскриптазы (применяющиеся при ВИЧ-инфекции), в частности, ламивудина.

При холестазах (холестатический вариант гепатита) накопление желчных кислот, обладающих детергентными свойствами, ведет к вторичным повреждениям мембран гепатоцитов с явлениями некроза либо апоптоза. Может быть задержка меди, обычно выделяющейся с желчью. В этой ситуации используют индукторы ферментов (фенобарбитал, рифампицин), холестирамин, препятствующий реабсорбции желчных кислот.

Высокоэффективна урсодезоксихолевая кислота (урсофальк – 10-15 мг/кг): вытесняет токсичные желчные кислоты из энтерогепатической циркуляции, оказывает цитопротективный и желчегонный эффекты. Препарат уменьшает симптоматику зуда, связанного с опиоидными рецепторами (иногда доводящего больного до суицида), дефицит жирорастворимых витаминов.

Цирроз печени является нередким исходом гепатитов различной этиологии. Клиника связана в первую очередь с повышением внутрипортального давления (что подтверждается и инструментально). Чаще симптоматика определяется развитием коллатералей, в первую очередь желудочно-пищеводных венозных анастомозов с риском кровотечения при повреждении. Кроме того, наблюдается асцит, метаболические нарушения, «голова медузы» – расширенные вены вокруг пупка и др.

Для снижения повышенного давления в портальной системе пытаются использовать вазодилататоры (нитраты, антикальциевые препараты, *кетансерин* – антагонист серотонина). Все они недостаточно эффективны. Более выраженный клинический эффект дают β -адреноблокаторы (обычно – пропранолол). Помимо снижения сердечного выброса и системного АД, препараты оказывают прямое суживающее действие на сосуды портального бассейна, что уменьшает и поступление крови к анастомозам. Аналогично можно объяснить определенную эффективность *вазопрессина* при циррозе. У ряда больных больший эффект дает комбинирование указанных препаратов: вазопрессин и нитраты (последние снижают риск коронароспазма от вазопрессина), анаприлин и нитроглицерин, анаприлин и кетансерин. Снижают тенденцию к кровотечениям метоклопрамид, домперидон.

Используются также препараты, улучшающие реологические свойства крови (типа пентоксифиллина). В последнее время показана способность резерпина снижать портальный застой (0,75 мг 2 раза в сутки ректально в микроклизмах 2-3 недели). Способствуют удалению асцитической жидкости диуретики (лучше – калийсберегающие) и малые дозы ИАПФ.

При геморрагиях за счет разрыва вен пищевода используют соматостатин (снижает кровоток в артериях брюшной полости, давление в воротной и печеночных венах).

При неэффективном лечении острых или хронических поражений печени может развиваться синдром *острой печеночной недостаточности* с явлениями энцефалопатии (нарушения психики, возбуждение, судороги, местные неврологические расстройства), переходящей в кому, которую в этой ситуации могут провоцировать опиаты, седативные, снотворные средства. Причинами могут быть вирусы гепатита, герпеса, и др. Септицемия, развивающаяся при абсцессах печени и гнойном холангите, также может вести к острой печеночной недостаточности. Причинами развития острой печеночной недостаточности могут быть прием лекарств, употребление алкоголя, воздействие промышленных токсинов, микотоксинов и афлатоксинов, сердечная недостаточность. Возможно развитие острой печеночной недостаточности у больных с эндогенными токсическими гепатозами (острая жировая печень у беременных, синдром Рея, состояние после операции отключения тонкой кишки). Самыми частыми причинами острой печеночной недостаточности являются молниеносные формы острого вирусного гепатита и лекарственные поражения печени.

Важным патогенетическим моментом считают нарушение (в орнитинном цикле) синтеза мочевины из аммиака с накоплением токсических концентраций последнего. Играет роль также образование меркаптанов. Придается значение усилению ГАМК-ергической передачи и образованию ложных нейротрансмиттеров.

Для лечения используют обычную базисную терапию (глюкоза, препараты калия); вводится строго необходимый минимум лекарств. Для снижения всасывания аммиака, продуцируемого кишечными бактериями, проводится стерилизация кишечника большими дозами аминогликозидов внутрь (обычно неомицина); в кровь антибиотики не всасываются.

Вводится дисахарид *лактозула* (нормаза, портолак) – галактоза-йод-фруктоза – каждые 3-4 часа, вначале 30-50 г до появления поноса, затем – по 10-20 г. Препарат в кишечнике превращается в молочную кислоту, связывает аммиак, а также способствует заселению кишечника молочно-кислыми бактериями, подавляющими патогенную флору. В хронических ситуациях лактулозу вводят 2-3 недели.

Другим способом связывания аммиака является введение *глутаминовой кислоты* (табл. по 0,25 мг внутрь,

либо препарат *тропофар* – по 40 мг в ампуле в/м), которая при связывании с аммиаком переходит в малотоксичный глутамин. Наконец, используют *орнитетил* (а-кетоглутарат орнитина), способствующий нормализации орнитинового цикла. Выпускается во флаконах по 2 г с растворителем, вводится парентерально. В принципе считается «препаратом отчаяния»: довольно токсичен.

Развитие энцефалопатии сопровождается повышением уровня ГАМК и агонистов бенздиазепиновых рецепторов в биологических жидкостях и мозге. Поэтому пытаются использовать антагонисты бенздиазепинов, в частности, флумазенил (анексат, ромазикон), а седативные средства, как уже говорилось, могут усугубить состояние больного. Изучается эффективность леводопа и бромкриптина.

Если число гепатопротекторов весьма ограничено, то число желчегонных средств, применяемых в нашей стране, напротив, насчитывает десятки названий (сразу же оговорим, что, как и мембранопротекторы, эти препараты в США практически не используются).

Общепринятая классификация – деление на холесекрететики и холекинетики – мало что дает в клинике, поскольку большинство препаратов обладает сочетанным эффектом. Чаще выбор желчегонного зависит от исходного тонуса желчевыводящей системы, а также от сочетанной патологии, при которой те или иные препараты противопоказаны.

При нарушении отделения желчи, связанном с гипотонией желчевыводящих путей (монотонные тупые боли, рентгенологическое подтверждение), наиболее мощным и патогенетически обоснованным средством является *холецистокинин* (октапептид). Вводят интраназально 50-100 мкг (при в/в введении, по некоторым данным, может вызвать приступ паники; при избыточном действии вводят антагонист – лорглиумид).

Чаще, однако, используют более «традиционные» препараты со стимулирующим эффектом: сульфат магния внутрь, сорбит, барбарис и препарат из него – берберина сульфат, оливковое или подсолнечное масло. Естественно, в данной ситуации не показаны классические спазмолитики (но-шпа, нитраты).

Желчегонные со спазмолитическим действием – *бесмертник* (фламин), *трифоль*, *датискан*, *оксафенамид*, *нижма* (танафлон) используют при гиперкинетическом варианте расстройств. Комплексные препараты с суммарным спазмолитическим действием – *полифитохол*, *хлорафлукс*.

Некоторые препараты снижают литогенность желчи, обычно повышенную при хронических поражениях желчевыводящих путей, резко изменяя их тонус. Это *лиобил*, *аллохол*, *холензим*, *холиметин*, *холосас* и более активный в этом плане *розанол*.

Все желчегонные противопоказаны при холелитиазе, воспалительных и дистрофических поражениях печени. *Сульфат магния* (внутрь), барбарис противопо-

казаны при беременности (повышают сократимость матки), *дехолин* – при диабете (может повысить уровень сахара), *лиобил*, *бессмертник* – при панкреатите (дают спазм панкреатических протоков).

Препараты обычно дают сразу после приема пищи или во время еды (чтоб обеспечить синхронное выделение желчи; растительные желчегонные действуют медленнее, их дают до еды). В целом в мире в научной медицине их не применяют.

При холелитиазе используют препараты, способствующие рассасыванию холестериновых камней (такой тип камней – у 90% больных), – производные *урсодезоксихолевой кислоты* – *хенофальк*, *урсофальк* (последний – также при терапии холестаза – см. выше).

Существуют данные, что эффект связан с торможением синтеза холестерина. Препараты действуют медленно, часто вызывают поносы, в 40% – возрастание трансаминаз. Противопоказаны при циррозе печени, беременности, язвенной болезни, пиелонефритах. Неэффективны при пигментных и кальциевых камнях. Правда, как и другие гипохолестеринемические средства, могут повысить эффективность литотрипсии.

Фармакотерапия заболеваний поджелудочной железы

Острый панкреатит (ОП) – это острое хирургическое заболевание. В основе его – усиление активности калликреин-кининовой системы с внутрижелезистой активацией протеолитических ферментов, что ведет к самоперевариванию участков железистой ткани, в тяжелых случаях – к панкреонекрозу. Ориентиром в диагностике ОП, помимо клиники, является повышение активности амилазы в моче и сыворотке крови.

Провоцирующим фактором в 80% случаев является прием алкоголя (ведущая причина «идиопатического» ОП), часто – поражения билиарного тракта с забросом желчи в панкреатические протоки, высокая триглицеридемия, кроме того – прием диуретиков (в высоких дозах), сульфаниламидов, ГКС, азатиоприна, эстрогенов, препаратов кальция. Поэтому перед назначением этих препаратов нужно целенаправленно собрать фармакологический анамнез.

В лечении ОП принятое в мире направление – борьба с болью (исключен морфин, вызывающий спазм сфинктеров, предпочитают аналоги промедола), коррекция ионного баланса, борьба с потерей жидкости. Болевой синдром облегчается прокинетиками и спазмолитиками.

В комплексную терапию ОП включают также H_2 -блокаторы, снижающие продукцию гастрина, активирующего ККС, более активны препараты 2-3-го поколений (ранитидин, фамотидин).

Может подавить активность деструктивных процессов капельное введение соматостатина – третьего гормона поджелудочной железы (D-клетки), угнетающего секрецию гастрина, желудочного сока, а также со-

матотропного гормона гипофиза (эффект при акромегалии).

Его аналог длительного действия – *октреотид-ацетат* (сандостатин, лантреатид, соматофальк) вводят в вену капельно на протяжении 2 суток (250 мкг/час), как и при желудочном кровотечении. Ингибирует синтез целого ряда гормонов пищеварительного тракта (гастрин, секретин, холецистокинин), снижает захват из плазмы аминокислот, что ведет к уменьшению синтеза панкреатических ферментов и внутрипротоочного давления (применяют и при кровотечении из вен пищевода, при эндокринных опухолях – под кожу до 0,1 мг 1-2 раза в день). Оказывает антидиарейный эффект, дает симптоматическое улучшение при опухолях *pancreas*. Наиболее частый побочный эффект – конкременты желчных путей (до 60% случаев). Отношение к препарату неоднозначно.

Используют также глюкагон и кальцитонин, которые снижают резорбцию кальция из костей, уменьшая его активирующее действие на панкреатическую секрецию, способствуют повышению уровня калия – антагониста кальция.

Несмотря на дороговизну, доказательного эффекта у всех упомянутых препаратов пока не обнаружено.

Хронический панкреатит (ХП) проявляется болями, временами сильными (за счет растяжения протоков), но в основном – снижением секреции ферментов (тест на панкреатическую недостаточность – введение холецистокинина с определением трипсина и гидрокарбонатов). Если секреция составляет 10% от нормы, то развивается стеаторея, креаторея (непереваренный белок вплоть до мышечных волокон). Деструкция островков Лангерганса ведет к гипергликемии.

Основные действия врача направлены на коррекцию внешнесекреторной недостаточности с помощью заместительной терапии. Препаратов много, с известной степенью условности их можно разделить на 4 группы:

- содержащие в основном трипсин и амилазу – панкреатин (обычная доза 4-6 г в сутки не обеспечивает в большинстве случаев полного возмещения дефицита);
- содержащие панкреатин с добавками желчи (дигестал), экстракта слизистой желудка; аминокислоты, соляную кислоту (панзинорм), целлюлазу, расщепляющую клетчатку (полизим);
- содержащие полный набор ферментов (хотя и в различных количествах), в том числе – липазу (панцитрат, креон, мезим-форте), а также желчь (панкурмен);
- содержащие полный набор ферментов и все упомянутые добавки (желчь, гемицеллюлазу) – фестал, трифермент, котазим и др.

Более современные из них предлагаются в виде легко усваиваемых (быстрее проходят в кишечник) микрокапсул или микротаблеток (типа креона, который используют и при муковисцидозе). Ферментные пре-

параты применяют и при стихающем обострении панкреатита.

Выбор препаратов проводится с учетом данных копрограммы (при стеаторрее – препараты, содержащие липазу и желчь и т. п.). Кроме нормализации копрограммы, клинический эффект проявляется в уменьшении болей, метеоризма, поносов. Вводят препараты во время еды по 1-4 драже одномоментно (до 24 часов в сутки, учитывая необходимость адекватной заместительной терапии, причем иногда – несколько месяцев). Считают, что при каждом приеме больной должен получать примерно 30 000 ЕД липазы.

При высокой базальной желудочной секреции целесообразно предварительно нейтрализовать кислоту – рН – не ниже 5 (чтоб не разрушалась липаза). Передозировки практически не наблюдают, так как препараты всасываются плохо, но при длительном введении больших доз все же может снизиться продукция собственных панкреатических ферментов. Этому может препятствовать введение эуфиллина, глюконата кальция.

При небольших отклонениях (стеаторрея – менее 15 г в сутки) особой необходимости в назначении ферментных препаратов нет.

В то же время появились данные, что их целесообразно вводить и при остром панкреатите (или стихающем обострении): облегчается течение заболевания за счет создания функционального покоя железы и снижения давления в панкреатических протоках, улучшается прогноз.

Фармакотерапия заболеваний кишечника

Часто связана с его инфекционными поражениями (энтероколиты), обычно грамотрицательной флорой. Проявляются они местной (частый обильный стул, при колитах чередующийся с запорами, метеоризм, чувство распирания и боли в животе, стеаторея) и общей (потухание, снижение аппетита, слабость) симптоматикой.

Как правило, определяется дисбактериоз (увеличение числа сальмонелл, клебсиелл, энтерококков, исчезновение кишечной палочки и бифидобактерий).

При проведении антибактериальной терапии ориентируются по бактериограмме. В частности, при стафилококковых инфекциях эффективен оксациллин, при энтерококковых – макролиды. К левомецетину сохранили чувствительность большинство штаммов протеев, клебсиелл, энтеробактер. При генерализованных поражениях протеем, синегнойной палочкой обычно эффективны аминогликозиды. Используют протейный и антистафилококковый бактериофаг (30 мл 2 раза в день 2 недели). В отдельных случаях применяют плохо всасывающиеся сульфаниламиды длительного действия (салазопиридазин и аналоги), фторхинолоны.

При эмпирической терапии острой диареи (при наличии признаков колита) препаратом выбора может быть ципрофлоксацин, к которому чувствительны

большинство потенциальных возбудителей, альтернативой – ампициллин или ко-тримоксазол (бактрим), вводимые 3-5 дней.

Вместе с тем наиболее часто применяемой группой антибактериальных средств по-прежнему являются нитрофураны (фуразолидон). В строгих клинических испытаниях их эффективность при острой диарее не подтверждена.

В последние годы имеется тенденция к ограничению антибактериальной терапии. При отсутствии колита и исключении холеры она при диарее вообще не показана – часто ограничиваются применением противовоспалительных средств (типа диклофенака). Показано, что при сальмонеллезе применение антибиотиков не влияет на диарею и повышает выживаемость бактерий.

Широко используются эубиотики – бактисубтил, коли-, лакто-, бифидумбактерин, аципол, комплексные препараты линекс, хилак, бификол (выбор – в соответствии с типом дисбактериоза). Вводят по 2-4 дозы 3-4 раза в день до еды в течение 4-6 недель. Препарат энтерол (0,25 мг 1-2 раза в день от нескольких дней до 4 недель в зависимости от курса антибиотиков) представляет штамм грибов-сахаромицетов, эффективно размножающихся в кишечнике (с подавлением патогенной флоры), а затем удаляющихся из него (колонизации ими не происходит).

Применяют и новые производные нитрофурана и оксихинолина с меньшей бактерицидной активностью, но и меньшей токсичностью (интетрикс, эрцефурил, нифуроксазид и др.)

При «глютеновой энтеропатии» – врожденной неспособности переваривать некоторые компоненты зерновых продуктов с диспептическими расстройствами – требуется соответствующая коррекция диеты.

«Репаранты» – метилурацил, солкосерил (актовегин) в мировой практике используются ограниченно, как и «вяжущие» растения – черника, клюква, малина, тмин, ольха, земляника.

Более широко применяемые противопроносные средства представлены 3 основными группами:

- повышающие вязкость кишечного содержимого: каолин, мел, белая глина. Широко используют таннакомп, содержащий таннин и этакридин, упомянутую смекту, аттапульгит (каопектат) – смесь силикатов магния и алюминия (по 1,5 г или 30 мл суспензии, до 6 раз в день);
- производные опиатов – дифеноксилат (лоперамид, имодиум) – вводят вначале 4 мг, а затем по 2 мг после каждого акта дефекации. По структуре сходен с промедолом: основной механизм – антихолинергическое действие в интрамуральных ганглиях; кроме того, возбуждая опиатные рецепторы, снижает моторику, тормозит дефекацию. Через ГЭБ проникает мало, опасность пристрастия и центральных эффектов невелика. Разумеется,

при поносе за счет инфекции основное действие должно быть направлено на ее ликвидацию, лоперамид, задерживая дефекацию, может усилить интоксикацию. На фоне распространенного НЯК и болезни Крона повышает опасность кишечной непроходимости;

- спазмолитики (М-холинолитики и «миотропные»). При их назначении следует учитывать, что М-холинолитики на рецепторы кишечника действуют в 3-10 раз слабее, чем на желудок. Поэтому предпочтение отдают «миотропным» спазмолитикам. Традиционно применяют папаверин и более мощный дротаверин (но-шпа). В механизме действия играет роль антикальциевые влияния и блокада фосфодиэстеразы. Более новые препараты – мебеверин, алверин. Отилония бромид (спазмомен), в отличие от папаверина, снижает не только амплитуду, но и частоту сокращений кишечника.

Универсальным регулятором – «гармонизатором» моторики является другой стимулятор энкефалиновых рецепторов – *тримебутин* (дебридат). Применяют по 100 мг 2-3 раза в день (детям – 20-25 мг);

Все спазмолитики являются препаратами первого ряда и при «синдроме раздраженной толстой кишки», считающимся причиной 70% обращений к гастроэнтерологу и проявляющимся спастическими болями по ходу кишечника, безболевым поносом, чередующимся с запорами. Разумеется, при обильных поносах требуется адекватное возмещение жидкости; удобно использовать пероральные регидратанты (регидрон, маратоник).

При метеоризме, часто сопутствующем кишечной патологии, помимо традиционного активированного угля (способного снижать всасывание) используют препараты *циметикон*, *плантекс* (на фоне соответствующей диеты). Они ослабляют поверхностное натяжение пузырьков газа в кишечнике. Эти препараты облегчают качественное рентгеновское и УЗИ-исследование органов брюшной полости.

Проблемой больных, и не только пожилого возраста, являются запоры, нередко требующие применения слабительных средств. Запором считается отсутствие стула в течение 2 дней с затруднениями дефекации.

До их использования целесообразно изменить диету (добавить клетчатки, пищевых волокон, учитывая, что время прохождения по кишечнику обратно пропорционально массе кала), по возможности исключить препараты, тормозящие функцию кишечника: кодеин, седативные, диуретики, холинолитики, ганглиоблокаторы, антидепрессанты, пероральные контрацептивы. Нужно учесть, что запоры нередко возникают у больных диабетом, язвенной болезнью, склеродермией, на фоне гинекологической патологии и т. д. – следует лечить основное заболевание.

Мощные слабительные (солевые, касторовое масло) сейчас используются ограниченно, чаще при отравле-

ниях. Более мягким действием обладают осмотические препараты лактулоза, сорбитол, макроголь (форлакс, фортранс) – полиэтиленгликоль.

Сохраняют значение препараты из растений, содержащих антрагликозиды, в первую очередь – сенны (сенейда, пурсенид, тисасен), алоэ, ревеня, крушины. Действуют на уровне ободочной кишки. При этом алоэ – наиболее мощный препарат, но чаще вызывает боль в животе и противопоказан у беременных.

Комплексные препараты – депурафлукс (содержит крушину, анис), регулакс (сенна, инжир) отличаются приятным вкусом, иногда используются избыточно. Синтетические слабительные (бисакодил, гутталакс) применяются более ограниченно, а фенолфталеин утратил свое значение.

Первичный эффект всех этих препаратов – торможение моторики, всасывания, ведущее к переполнению кишечника с вторичным усилением перистальтики и послабляющим действием. Определенную роль играет стимуляция ими выработки простагландинов.

При злоупотреблении этой группой слабительных могут возникнуть аллергические реакции, лекарственная диарея, нарушения всасывания, анальный зуд. Наиболее опасным считается нарушение функционирования нервных сплетений кишечника, сопровождающееся нарушением перистальтики, явлениями меланоза (последний, правда, после отмены слабительных постепенно исчезает). Кишечник превращается в инертную трубку (примерно у 1/3 больных). Запоры при этом чередуются с поносами, возникают воспалительные и атрофические изменения.

Считается, что через 10 лет использования слабительных их эффект составляет лишь 10% от исходного.

Менее токсична группа «кишечных наполнителей» – веществ, набухающих в кишечнике и механически раздражающих его стенки, что усиливает моторику. Распространены отруби, агар-агар, морская капуста (препарат из нее – ламинарид), семя подорожника, льняное семя. Послабляющим действием обладает холестирамин (вазозан), одновременно оказывающий антиатерогенный эффект препараты, содержащие пищевые волокна (например, гуарем). Из слабительных масел преимущество отдается нейтральному вазелиновому, используемому так же, как антидот при отравлении жирорастворимыми ядами; используют также глицерин и слабительные свечи, выделяющие углекислоту («контактные» слабительные).

При послеоперационной задержке стула в качестве прокинетиков используют антихолинэстеразные средства (прозерин, галантамин, колимин).

«Кишечная» симптоматика является ведущей и при неспецифическом язвенном колите (НЯК) – аутоиммунной патологии. Традиционно, помимо ГКС, при этом использовали салазосодержащие сульфаниламиды (обычно салазопиридазин) – ранее основными счита-

лись их антибактериальные свойства, в настоящее время – иммуносупрессивное действие салицилата. Сульфаниламидный компонент связывают с такими побочными эффектами, как лейко- и тромбопения, нарушения сперматогенеза, аллергии.

Получили распространение препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), свободные от сульфаниламидов. Их покрывают специальными оболочками, чтобы расщепление проходило именно в толстом кишечнике (при pH 6,0-7,0). Чаще используется месалазин (асакол, роваза), но у некоторых больных он проявил нефротоксичность (интерстициальный нефрит). Другие побочные эффекты 5-АСК – анорексия, тошнота, головная боль. Олсалазин представляет 2 молекулы

5-АСК, диссоциирующие в толстом кишечнике. Бесалазид – неабсорбируемый полимер 5-АСК. Используются в дозе 2-4 г в сутки. В отличие от сульфасалазина, препараты снижают в кишечнике содержание интерлейкинов. При НЯК используют и другие иммунодепрессанты (азатиоприн, хинолоны, в последнее время ПАСК – эффект по первым впечатлениям не ниже, чем от препаратов 5-АСК, но нефротоксичность не наблюдается).

Таким образом, несмотря на огромное количество разнообразных препаратов (см. ниже) реальной доказанной эффективностью обладают лишь немногие из них, на которые и надо ориентироваться в первую очередь, избегая полипрагмазии.

Часть V

НЕФРОЛОГИЯ

Глава 1.	Анатомия системы мочеотделения	538
Глава 2.	Патофизиология почек	541
Глава 3.	Схема и методы исследования при заболеваниях системы мочеотделения	561
Глава 4.	Основные синдромы при заболеваниях почек	564
Глава 5.	Патохимия мочевыделительной системы	566
Глава 6.	Иммунопатология заболеваний почек	569
Глава 7.	Острый гломерулонефрит	574
Глава 8.	Хронический гломерулонефрит	576
Глава 9.	Хронический пиелонефрит	587
Глава 10.	Тубулоинтерстициальные нефропатии	592
Глава 11.	Острая почечная недостаточность	598
Глава 12.	Хроническая почечная недостаточность	601

Почки

Почка, *ren*, – парный бобовидный орган (рис. 25; см. прил.). Почки располагаются в полости живота, в поясничной области, по обе стороны от позвоночника. Каждая почка достигает в длину 10-12 см, в ширину 5-6 см, толщина ее около 4 см. Масса одной почки – 120-200 г. Левая почка несколько длиннее правой, иногда имеет большую массу. Цвет почек чаще темно-коричневый.

В почке различают переднюю и заднюю поверхности, латеральный и медиальный края, верхний и нижний концы.

Передняя поверхность, facies anterior, выпуклая и обращена несколько латерально. Верхний полюс правой почки прилегает к печени, а верхняя треть левой почки – к желудку. *Задняя поверхность, facies posterior*, уплощена. Боковой участок каждой почки прилежит к квадратной мышце поясницы. *Латеральный край, margo lateralis*, выпуклый и обращен несколько к задней стенке живота; *медиальный край, margo medialis*, вогнут и обращен вниз, медиально и вперед.

На середине медиального края почки имеется углубление – *почечные ворота, hilum renalis*, которое переходит в *почечную пазуху, sinus renalis*. Ворота почки ограничены двумя выступами медиального края, из которых больше выступает задний. В результате этого задняя поверхность почки шире передней, а почечная пазуха больше обращена кпереди.

В почечной пазухе расположены *почечная лоханка, pelvis renalis*, *почечные чашки, calices renales*, ветви почечных сосудов и нервов, лимфатические узлы и жировая клетчатка. Взаиморасположение вступающих в ворота перечисленных образований таково, что вены залегают впереди, артерии и нервы – позади вен, а почечная лоханка и мочеточник – кзади от артерий.

Верхний конец, extremitas superior, почки шире, чем *нижний, extremitas inferior*. На верхних концах расположены *надпочечники, glandulae suprarenales*. Эти концы ближе к срединной плоскости тела, чем нижние; последние более отклонены от позвоночного столба.

Почки покрыты плотной *фиброзной капсулой, capsula fibrosa*, которая состоит из наружного соединительно-

тканого слоя и внутреннего гладкомышечного; волокна гладких мышц проникают в ткань почки. Капсула слабо сращена с веществом здоровой почки, и если сделать на ней надрез, то ее легко удалить.

Каждую почку окружает жировая капсула, а снаружи – почечная фасция. *Жировая капсула, capsula adiposa*, непосредственно окутывает почку, покрывая более толстым слоем заднюю ее поверхность; через почечные ворота она проникает в почечную пазуху.

Почечная фасция, fascia renalis, представляет часть брюшинной фасции, у латерального края почки делится на две пластинки: переднюю, или предпочечную, и заднюю, или позадипочечную, которые охватывают почку вместе с жировой капсулой, а также расположенный на верхнем конце почки надпочечник, почечные сосуды и нервы. Медиальнее почки задний листок фасции простирается по поверхности тел позвонков; передний листок переходит впереди крупных сосудов полости живота (нижней полой вены и брюшной аорты) в переднюю пластинку почечной фасции противоположной стороны. По направлению к верхнему концу почки обе пластинки почечной фасции сливаются; книзу они не соединяются и переходят в подбрюшинную клетчатку подвздошной ямки. Жировую капсулу пронизывают соединительнотканые тяжи, идущие от почечной фасции к фиброзной капсуле почки.

На передней поверхности почечной фасции располагается околопочечное жировое тело, *corpus adiposum pararenale*.

Почка на разрезе

На разрезе почки (рис. 26; см. прил.) видно, что она состоит из мозгового и коркового вещества, различающихся по плотности и цвету: мозговое вещество плотнее, голубовато-красного цвета, корковое – желтовато-красного. Эти различия зависят от неодинакового кровенаполнения. Мозговое вещество занимает центральную часть органа, корковое – его периферию.

Мозговое вещество, medulla renalis, не представляет собой сплошной массы, а состоит из конусовидных образований – *почечных пирамид, pyramides renales*, число

которых достигает 15-20 и более. Основание каждой пирамиды, *basis pyramidis*, обращено к наружной поверхности почки, вершина направлена в сторону пазухи.

Корковое вещество, *cortex renalis*, имеет толщину 5-7 мм, оно как бы окаймляет выпуклое основание пирамид и дает между ними отростки, направленные к центру почки, – почечные столбы, *columnae renales*. Корковое вещество состоит из двух частей: лучистой части, *pars radiata*, и свернутой части, *pars convoluta*. Лучистая часть является продолжением мозгового вещества от основания каждой почечной пирамиды. Свернутая часть – это участок корковой дольки, состоящий из почечных телец и проксимальных и дистальных канальцев нефрона, залегающих между лучистыми частями. В эмбриональном периоде и в раннем детском возрасте хорошо заметны пирамиды с окружающим их корковым веществом, так называемые почечные доли, *lobi renales*. В указанные периоды почка выглядит дольчатой. С возрастом границы между дольками постепенно сглаживаются, а в корковом веществе остаются признаки дольчатости в виде корковых долек, *lobuli corticales*.

Верхушки пирамид, сливаясь по 2-3 (иногда до 6), образуют выступающие в почечную пазуху почечные сосочки, *papillae renales*. На вершине сосочка находятся сосочковые отверстия, *foramina papillaria*, от 10 до 55, образующие решетчатое поле, *area cribrosa*, сосочка. Почечные сосочки охвачены воронкообразными малыми почечными чашками, *calices renales minores*, число которых в среднем достигает 8-9; иногда одна малая чашка охватывает 2 и даже 3 сосочка. Несколько малых почечных чашек соединяются в большую почечную чашку, *calix renalis major*; их 2-4, они представляют собой, по существу, мочевые протоки, соединяющие отдельные группы малых почечных чашек с почечной лоханкой.

Почечная лоханка, *pelvis renalis*, имеет форму суженной в переднезаднем направлении воронки; ее широкая часть заложена в пазухе, а суженная выступает наружу в области ворот почки и переходит в мочеточник. Полости малых и больших чашек выстланы слизистой оболочкой, которая непосредственно переходит в слизистую оболочку лоханки, а последняя – в слизистую оболочку мочеточника.

Строение нефрона

Функционально наиболее важной частью почечной ткани являются эпителиальные трубочки – мочевые почечные канальцы, *tubuli renales* (рис. 27; см. прил.). Они принимают участие в образовании структурно-функциональной единицы почки – нефрона, *nephronum*, состоящего из почечного тельца и системы канальцев нефрона. Почечное тельце, *corpusculum renale*, состоит из сосудистого клубочка – клубочка почечного тельца, *glomerulus corpusculi renalis*, и двухслойной капсулы клубочка, *capsula glomeruli*.

Отходящий от капсулы клубочка почечный (мочевой) каналец в корковом веществе почки является про-

ксимальной частью канальца нефрона, *pars proximalis tubuli nephroni*, переходящей в петлю нефрона, *ansa nephroni*. Петля нефрона залегает в мозговом веществе почки. В ней выделяют нисходящую часть, *pars descendens ansae*, и восходящую часть, *pars ascendens ansae*, переходящую в дистальный прямой каналец нефрона, *pars distalis tubuli nephroni*, и затем в собирательные почечные трубочки, *tubuli renales colligentes*. По несколько собирательных трубочек впадают в сосочковые протоки, *ductus papillaris*. Последние заканчиваются сосочковыми отверстиями, *foramina papillaria*, на решетчатом поле, *area cribrosa*, почечного сосочка, *papilla renalis*, на вершине почечной пирамиды, *pyramidis renalis*.

Кровеносные сосуды особенно тесно связаны с системой почечных канальцев. Ветви почечной артерии, *a. renalis*, проникая из почечной пазухи, *sinus renalis*, в почечное вещество, располагаются радиально между пирамидами в виде междольковых артерий почки, *aa. interlobares renalis*.

Приближаясь к границе коркового и мозгового вещества, каждая междольковая артерия делится на две дуговые артерии, *aa. arcuatae*, вступающие в соседние доли и располагающиеся здесь над основанием пирамиды. Они посылают в мозговое вещество прямые артериолы, *arteriolar rectae*, и в корковое вещество – междольковые артерии, *aa. interlobulares*, заканчивающиеся в фиброзной капсуле капсулярными ветвями, *rr. capsulares*.

От междольковых артерий отходят приносящие клубочковые артериолы (приносящие сосуды), *arteriola glomerularis afferens* (*vas afferens*), которые распадаются на клубочковую капиллярную сеть, *rete capillare glomerulare*, окруженную капсулой. Капиллярная сеть является только артериальной (по типу чудесной сети, *rete mirabile*), и выходящий из клубочковой сети клубочковый кровеносный капилляр, *vas haemocapillare glomerulare*, переходит в выносящую клубочковую артериолу (выносящий сосуд), *arteriola glomerularis efferens* (*vas efferens*), находящуюся уже за пределами капсулы. Этот капилляр вторично распадается на сеть капилляров, оплетающую мочевые канальцы и дающую начало венозной системе.

Из мозгового вещества кровь собирают прямые вены, *venulae rectae*, впадающие в дуговые вены, *vv. arcuatae*. В корковом веществе соответственно ходу междольковых артерий имеются междольковые вены, *vv. interlobulares*. Последние формируются из мелких сосудов поверхностного слоя коркового вещества, так называемых звездчатых вен, *vv. stellatae*, а в дальнейшем принимают вены из вторичной капиллярной сети, оплетающей почечные канальцы. Вливаются междольковые вены в дуговые вены. Дуговые вены двух соседних долей, сливаясь, образуют междольковые вены, *vv. interlobares*, которые следуют через почечные столбы вместе с междольковыми артериями. В окружности почечных сосочков междольковые вены выходят из паренхимы почки в почечную пазуху, где, сливаясь между

собой, формируют почечную вену, *v. renalis*, которая впадает в нижнюю полую вену, *v. cava inferior*.

В каждой почке соответственно делению артерии различают почечные сегменты, *segmenta renalia*: *верхний сегмент, segmentum superius*, соответствует медиальному краю и частично передней поверхности верхнего конца почки; *верхний передний сегмент, segmentum anterius superius*, включает переднюю поверхность верхнего конца верхнего отдела средней части почки, латеральный край и частично заднюю поверхность; *нижний передний сегмент, segmentum anterius inferius*, лежит, как верхний передний сегмент, впереди почечной лоханки, выходя на переднюю поверхность почки в нижнем отделе ее средней части и частично на заднюю поверхность; *нижний сегмент, segmentum inferius*, занимает нижний конец почки; *задний сегмент, segmentum posterius*, лежит позади почечной лоханки и соответствует задней поверхности почки между верхним сегментом сверху, нижним – снизу, верхним и нижним передними сегментами – латерально.

Синтопия и скелетотопия правой и левой почек различны. Правая почка расположена на протяжении от XII грудного до верхнего края IV поясничного позвонка, левая – от XI грудного до верхнего края III поясничного позвонка. У женщин почки залегают на $1\frac{1}{2}$ позвонка ниже, чем у мужчин. По ширине почки расположены от латерального края большой поясничной мышцы до заднего края поперечной мышцы живота. Задней поверхностью обе почки прилегают к диафрагме (верхние концы); остальные участки поверхности примыкают: медиально – к поясничной мышце, латерально – к квадратной мышце поясницы и поперечной мышце живота. Обе почки расположены впереди XII ребра, которое проходит относительно длинной их оси косо сверху и кнаружи; правая почка пересекается

XII ребром на границе верхней и средней ее третей, верхненаружный участок ее лишь достигает XI ребра; левая почка пересекается XII ребром почти на середине длины, а верхний наружный участок расположен несколько выше уровня XI ребра.

Непосредственно к верхнему концу правой почки прилегает правый надпочечник. С передней поверхностью правой почки соприкасается на протяжении верхних $2\frac{2}{3}$ правая доля печени; ниже печени к передней поверхности правой почки прилежит правый изгиб ободочной кишки; к медиальному участку и воротам примыкает нисходящая часть двенадцатиперстной кишки. Передняя поверхность правой почки покрыта брюшиной лишь на участке соприкосновения с печенью.

К верхнему концу левой почки прилегает левый надпочечник; на участке верхней трети передняя поверхность левой почки соприкасается с задней стенкой желудка, на участке средней трети – с хвостом поджелудочной железы, которая пересекает ворота почки в поперечном направлении. К латеральному краю левой почки, на протяжении ее верхней половины, прилежит селезенка. Нижняя треть переднемедиального участка левой почки обращена в левый брыжеечный синус и соприкасается здесь с петлями тощей кишки; по переднелатеральному участку левой почки расположен левый изгиб ободочной кишки. Передняя поверхность левой почки на участках соприкосновения с желудком, селезенкой и тощей кишкой покрыта брюшиной.

Почки подвержены различным аномалиям развития и положения. Особенно изменчиво положение правой почки, обусловленное опусканием толстой кишки. Иногда вместо двух имеется одна почка, залегающая в тазу; в некоторых случаях наблюдается дугообразная или подковообразная почка – почки, сросшиеся нижними концами.

Острая почечная недостаточность

Острая почечная недостаточность (ОПН) – острое, потенциально обратимое нарушение выделительной функции почек (почечного кровотока, клубочковой фильтрации, канальцевой секреции, канальцевой реабсорбции, концентрационной способности почек), сопровождающееся олиго- или анурией, быстро нарастающей гиперазотемией и тяжелыми расстройствами водно-электролитного равновесия и кислотно-щелочного состояния.

Различают три формы ОПН:

- преренальную (гемодинамическую), обусловленную острым нарушением почечного кровообращения;
- ренальную (паренхиматозную), вызванную поражением почечной паренхимы;
- постренальную (обструктивную), развивающуюся в результате острого нарушения оттока мочи.

Преренальная острая почечная недостаточность характеризуется снижением почечного кровотока в результате вазоконстрикции афферентных артериол в условиях нарушения системной гемодинамики и уменьшения объема циркулирующей крови. Функция почки при этом сохранена.

Этиология:

- длительное или кратковременное (реже) снижение артериального давления ниже 80 мм рт. ст. (шок, обусловленный разными причинами, – постгеморрагический, травматический, кардиогенный, септический, анафилактический, обширные оперативные вмешательства);
- уменьшение объема циркулирующей крови (кровопотеря, плазмопотеря, неукротимые рвоты, поносы);
- острая сосудистая недостаточность (при септицемии, эндотоксинемии, анафилаксии);
- уменьшение сердечного выброса (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, эмболия легочной артерии).

Патогенез. Ключевое звено в патогенезе преренальной ОПН – резкое снижение уровня клубочковой филь-

трации вследствие спазма афферентных артериол, шунтирования крови в юктагломерулярный слой и ишемии коркового слоя под влиянием повреждающего фактора. Уменьшение объема крови, перфузируемой через почки, снижает клиренс метаболитов: развивается *гиперазотемия*.

Начальная ишемия способствует увеличению проницаемости мембран клеток канальцевого эпителия для ионов Ca^{2+} , который поступает в цитоплазму, активно транспортируется специальным переносчиком на внутреннюю поверхность мембран митохондрий или в саркоплазматический ретикулум. Дефицит энергии, развивающийся вследствие ишемии и потребления АТФ при перемещении ионов Ca^{2+} , приводит к некрозу клеток, а образовавшийся клеточный детрит обтурирует канальцы, усугубляя тем самым анурию. Объем канальцевой жидкости в условиях ишемии уменьшен.

Повреждение нефроцитов сопровождается нарушением реабсорбции натрия в проксимальных канальцах и избыточным поступлением натрия в дистальные отделы. Натрий стимулирует в *macula densa* продукцию ренина, активирующего репин-ангиотензин-альдостероновую систему. На этом фоне повышение тонуса симпатической нервной системы и продукции катехоламинов поддерживает афферентную вазоконстрикцию и ишемию почки. В капиллярах клубочков гидростатическое давление падает и, соответственно, снижается эффективное фильтрационное давление.

При резком ограничении перфузии коркового слоя кровь попадает в капилляры юктагломерулярной зоны («оксфордский шунт»), в которых возникает стаз. Повышение давления в канальцах сопровождается снижением клубочковой фильтрации. Под влиянием гипоксии развиваются некротические изменения в эпителии дистальных канальцев и базальной мембране вплоть до тубулярного некроза. Происходит обтурация канальцев фрагментами некротизированных эпителиальных клеток и цилиндрами.

В условиях гипоксии в мозговом слое снижено образование простагландинов и выделение биологически активных веществ, обладающих вазодилаторным действием (гистамин, серотонин, брадикинин). Это,

в свою очередь, усугубляет нарушения почечной гемодинамики и способствует вторичному повреждению почечных канальцев.

Восстановление почечного кровотока сопровождается интенсивным образованием активных форм кислорода, свободных радикалов и активацией фосфолипазы, что поддерживает нарушения проницаемости мембран для ионов Ca^{2+} и пролонгирует олигурическую фазу ОПН. Для устранения нежелательного кальциевого транспорта в клетки на ранних этапах ОПН, даже на фоне ишемии или непосредственно после ее устранения, применяют блокаторы Ca^{2+} -каналов (нифедипин, верапамил). Синергический эффект ингибиторов Ca^{2+} -каналов с веществами, способными улавливать свободные радикалы, например глутатион, предохраняет митохондрии от повреждения.

Степень ишемии почки коррелирует со структурными изменениями эпителия канальцев, возможно развитие вакуольной дистрофии или некроза отдельных нефроцитов. Вакуольная дистрофия устраняется в течение 15 дней после прекращения действия повреждающего фактора.

При усугублении почечной ишемии преренальная ОПН может перейти в ренальную за счет ишемического некроза эпителия почечных извитых канальцев.

Таким образом, ведущий механизм преренальной ОПН – гипоперфузия почек, острая ишемия нефронов.

Ренальная острая почечная недостаточность в 75% случаев вызвана острым канальцевым некрозом (ОКН). Чаще всего это *ишемический ОКН*, осложняющий шок (кардиогенный, гиповолемический, анафилактический, септический), коматозные состояния, дегидратацию. Среди других факторов, повреждающих эпителий извитых почечных канальцев, важное место занимают лекарственные препараты и химические соединения, вызывающие нефротоксический ОКН. В 25% случаев ренальная ОПН обусловлена воспалением почечной паренхимы и интерстиция, поражением почечных сосудов.

Этиология:

- воспалительный процесс в почках (гломерулонефрит, интерстициальный нефрит, васкулит);
- эндо- и экзотоксины (лекарственные препараты, рентгеноконтрастные вещества, соли тяжелых металлов – соединения ртути, свинца, мышьяка, кадмия, органические растворители, этиленгликоль, четыреххлористый углерод, яды животного и растительного происхождения);
- реноваскулярные заболевания (тромбоз и эмболия почечной артерии, расслаивающая аневризма аорты, двухсторонний тромбоз почечных вен);
- массивный внутрисосудистый гемолиз, сопровождающийся гемоглобинемией; травматический и нетравматический рабдомиолиз с миоглобинемией;
- гестозы;
- гепаторенальный синдром.

Для этого типа ОПН характерен острый канальцевый некроз, вызванный ишемией или нефротоксинами, которые фиксируются на клетках почечных канальцев. В первую очередь повреждаются проксимальные канальцы, происходит дистрофия и некроз эпителия, в последующем – умеренные изменения интерстиция почек. Клубочковые повреждения, как правило, незначительны.

Нефротоксический ОКН диагностируется у каждого 10-го больного ОПН. Среди более чем 100 известных нефротоксинов одно из первых мест занимают лекарственные препараты, главным образом аминогликозидные антибиотики, применение которых в 10-15 % случаев приводит к умеренной, а в 1-2% – к тяжелой ОПН.

Нефротоксичность *аминогликозидов* (канамицин, гентамицин, мономицин, неомицин, тобармицин) связана с наличием в их молекулах свободных аминогрупп в боковых цепях. Аминогликозиды в организме не метаболизируются, и 99% антибиотика в неизмененном виде выводится с мочой. Они фиксируются на апикальной мембране клеток проксимальных канальцев и петли Генле, связываются с везикулами, поглощаются путем пиноцитоза и секвистрируются в лизосомах канальцевого эпителия. При этом концентрация препарата в корковом веществе становится выше, чем в плазме. Для поражения почек аминогликозидами характерны увеличение в мембранах анионных фосфолипидов, в частности, фосфатидилинозитола, повреждение мембран митохондрий, сопровождающееся потерей внутриклеточного калия и магния, нарушение окислительного фосфорилирования и дефицит энергии. Эти изменения приводят к некрозу канальцевого эпителия.

Характерно, что ионы Ca^{2+} препятствуют фиксации аминогликозидов на щеточной кайме и таким образом уменьшают их нефротоксичность. Отмечено, что канальцевый эпителий, регенерирующий после повреждения амногликозидами, становится резистентным к токсическому влиянию этих препаратов.

Терапия *осмотическими диуретиками* (растворы глюкозы, мочевины, декстранов, маннитола) может осложняться дистрофией (гидропическая и вакуольная) нефроцитов. При этом в проксимальных канальцах изменяется осмотический градиент жидкостей по обе стороны канальцевого эпителия: крови, омывающей канальцы, и провизорной мочи. Поэтому возможно перемещение воды в клетки канальцевого эпителия из перитубулярных капилляров или из провизорной мочи. Гидропия эпителиальных клеток при использовании осмотических диуретиков сохраняется длительное время и, как правило, связана с частичной реабсорбцией осмотически активных веществ и задержкой их в цитоплазме. Задержка воды в клетке резко снижает ее энергетический потенциал и функциональные возможности. Таким образом, осмотический нефроз является не причиной ОПН, а нежелательным эффектом ее ле-

чения или следствием восполнения энергетических субстратов в организме парентеральным введением гипертонических растворов.

Из промышленных нефротоксинов наиболее опасны соли тяжелых металлов (ртути, меди, золота, свинца, бария, мышьяка) и органические растворители (гликоли, дихлорэтан, четыреххлористый углерод).

Нефротоксичность ядов «*тиоловой группы*» (соединения ртути, хрома, меди, золота, кобальта, цинка, свинца, висмута, лития, урана, кадмия и мышьяка) проявляется блокадой сульфгидрильных (тиоловых) групп ферментативных и структурных белков и плазмокоагулирующим эффектом, что вызывает массивный коагуляционный некроз канальцев. Сулема вызывает избирательное поражение почек – «*сулемовый нефроз*». Другие вещества этой группы не отличаются избирательностью действия и повреждают ткань почек, печени и эритроциты. Например, особенностью отравлений медным купоросом, бихроматами, мышьяковистым водородом является сочетание коагуляционного некроза эпителия проксимальных канальцев с острым гемоглобинурийным нефрозом. При отравлениях бихроматами и мышьяковистым водородом наблюдается центрлобулярный некроз печени с холемией и хелатурией.

Отравление *этиленгликолем* и его производными характеризуется необратимой деструкцией внутриклеточных структур, называемой *баллонной дистрофией*.

Отравление *дихлорэтаном*, реже *хлороформом*, сопровождается *жировой дистрофией* нефроцитов (острый липидный нефроз) проксимальных, дистальных канальцев и петли Генле. Эти яды обладают прямым токсическим действием на цитоплазму, изменяя соотношения в ней белково-липидных комплексов, что сопровождается угнетением реабсорбции в канальцах.

Одна из частых причин ренальной ОПН – *миоренальный синдром*, пигментный миоглобинурийный нефроз, вызванный массивным рабдомиолизом. Реабсорбция белковых пигментных агрегатов (*гемоглобин, миоглобин*) эпителиальными клетками проксимальных и дистальных канальцев вызывает *гиалинокапельную дистрофию*. Пигментные белки, профильтровавшиеся через гломерулярный фильтр, продвигаются по канальцу и постепенно осаждаются на щеточной кайме в проксимальных канальцах, частично реабсорбируются нефроцитами. Накопление гранул пигмента в эпителиальных клетках сопровождается частичным разрушением апикальных отделов цитоплазмы и их секвестрацией в просвет канальцев вместе с щеточной каймой, где и формируются зернистые и глыбчатые пигментные цилиндры. Процесс развивается на протяжении 3-7 дней. В апикальных отделах эпителиальных клеток, перегруженных гранулами пигмента, происходит парциальный некроз. Наряду с травматическим (крашсиндром, судороги, чрезмерные физические нагрузки) нередко развивается и нетравматический рабдомиолиз вследствие действия различных токсических и физических факто-

ров (отравления СО, соединениями цинка, меди, ртути, героином, электротравма, отморожения), вирусных миозитов, ишемии мышц и электролитных расстройств (хронический алкоголизм, коматозные состояния, тяжелая гипокалиемия, гипофосфатемия), а также длительной лихорадки, эклампсии, пролонгированного астматического статуса и пароксизмальной миоглобинурии.

Таким образом, ведущий механизм ренальной ОПН – деструктивные процессы в клубочках и канальцах. Состав мочи близок по составу клубочковому фильтрату: низкий удельный вес, низкая осмолярность. Содержание Na^+ в моче повышено из-за нарушения его реабсорбции. **Постренальная острая почечная недостаточность** возникает вследствие нарушения оттока мочи по мочевыводящим путям.

Этиология:

- окклюзия мочевыводящих путей конкрементами или сгустками крови;
- обструкция мочеточников или мочеточника опухолью, располагающейся вне мочевыводящих путей;
- обструкция шейки мочевого пузыря;
- опухоли почки;
- некроз сосочка;
- гипертрофия простаты;
- стриктура уретры;
- заболевания и травмы спинного мозга.

Нарушение оттока мочи сопровождается перерастяжением мочевыводящих путей (мочеточники, лоханки, чашечки, собирательные трубки, канальцы) и включением системы рефлюксов. Происходит обратное затекание мочи из мочевыводящих путей в интерстициальное пространство почечной паренхимы (*пиелоренальный рефлюкс*). Но выраженного отека нет благодаря оттоку жидкости по системе венозных и лимфатических сосудов (*пиеловенозный рефлюкс*). Поэтому интенсивность гидростатического давления на канальцы и клубочек весьма умеренная, и фильтрация снижена незначительно. Выраженных нарушений околоканальцевого кровотока не происходит и, несмотря на анурию, функция почек сохранена. После устранения препятствия оттоку мочи диурез восстанавливается. Если продолжительность окклюзии не превышает трех суток, явления ОПН после восстановления проходимости мочевыводящих путей достаточно быстро исчезают.

При длительной окклюзии и высоком гидростатическом давлении нарушаются фильтрация и околоканальцевый кровоток. Эти изменения в сочетании с постоянными рефлюксами способствуют развитию интерстициального отека и канальцевого некроза. Механизм развития постренальной ОПН связан с афферентной почечной вазоконстрикцией, развивающейся в ответ на резкое повышение внутриканаль-

цевого давления с выбросом ангиотензина II и тромбоксана A_2 .

Ведущий механизм постренальной ОПН – рефлекторная анурия вследствие гипертензии мочи в почечной лоханке.

Особо выделяют *ОПН, развивающуюся в рамках полиорганной недостаточности*, ввиду крайней тяжести состояния и сложности лечения. Синдром полиорганной недостаточности проявляется сочетанием ОПН с дыхательной, сердечной, печеночной, эндокринной (надпочечниковой) недостаточностью. Он осложняет терминальные состояния у кардиологических, пульмонологических, гастроэнтерологических, геронтологических больных, при остром сепсисе, при множественной травме.

Патогенез ОПН. Основной механизм – ишемия почек. Шоковая перестройка почечного кровотока – внутрипочечное шунтирование крови через юкстагломерулярную систему со снижением давления в гломерулярных афферентных артериолах ниже 60-70 мм рт. ст. – является причиной ишемии коркового слоя. Она индуцирует выброс катехоламинов, активирует РААС и тем самым вызывает почечную афферентную вазоконстрикцию с дальнейшим снижением СКФ, ишемическим повреждением эпителия извитых канальцев с повышением концентрации кальция и свободных радикалов в клетках канальцевого эпителия. *Ишемическое поражение почечных канальцев при ОПН часто усугубляется их одновременным прямым токсическим повреждением, вызванным эндотоксинами.* Вслед за некрозом (ишемическим, токсическим) эпителия извитых канальцев развивается утечка гломерулярного фильтрата в интерстиций через поврежденные канальцы, которые блокируются клеточным детритом, а также в результате интерстициального отека почечной ткани. *Интерстициальный отек усиливает ишемию почки и способствует дальнейшему снижению клубочковой фильтрации.* Степень увеличения интерстициального объема почки, а также степень снижения высоты щеточной каймы и площади базальной мембраны эпителия извитых канальцев коррелируют с тяжестью ОПН.

Влияние констриктивных стимулов на сосуды при ОПН реализуется через изменения внутриклеточной концентрации кальция. Первоначально он поступает в цитоплазму, а затем, с помощью специального переносчика, – в митохондрии. Энергия, используемая переносчиком, необходима и для начального синтеза АТФ. Дефицит энергии приводит к некрозу клеток, а образовавшийся клеточный детрит обтурирует канальцы, усугубляя анурию. Введение блокатора кальциевых каналов веропамила одновременно с ишемией или непосредственно после нее препятствует поступлению кальция в клетки, что предупреждает ОПН или облегчает ее течение.

Помимо общих, имеются и частные механизмы в патогенезе отдельных форм ренальной ОПН. Так,

ДВС-синдром с билатеральным кортикальным некрозом характерен для акушерской ОПН, острого сепсиса, геморрагического и анафилактического шока. Внутриканальцевая блокада за счет связывания канальцевого белка с белком Бенс-Джонса, со свободным гемоглобином, миоглобином определяет патогенез ОПН при *миеломной болезни, рабдомиолизе, гемолизе. Отложение кристаллов* в просвете почечных канальцев характерно для мочекишечной блокады (первичная, вторичная подагра), отравления этиленгликолем, передозировки сульфаниламидов, метотрексата. При *некротическом папиллите* (некрозе почечных сосочков) возможно развитие как постренальной, так и ренальной ОПН. Чаще встречается постренальная ОПН, вызванная обструкцией мочеточников некротизированными сосочками и сгустками крови при хроническом некротическом папиллите (диабет, анальгетическая нефропатия, алкогольная нефропатия, серповидноклеточная анемия). Ренальная ОПН за счет тотального некротического папиллита развивается при гнойном пиелонефрите и часто приводит к необратимой уремии. Ренальная ОПН может развиваться при *остром пиелонефрите* в результате выраженного интерстициального отека стромы, инфильтрированной нейтрофилами, особенно в случаях присоединения септического шока. Выраженные воспалительные изменения в виде диффузной инфильтрации интерстициальной ткани почек эозинофилами и лимфоцитами – причина ОПН при *лекарственном ОИН*.

Для ОПН характерно циклическое, потенциально обратимое течение. Выделяют 4 стадии:

- начальную (шоковую), соответствующую агрессии этиологического фактора;
- олиго-, анурии;
- полиурии и восстановления диуреза;
- выздоровления и восстановления всех функций почек.

В начальную стадию ранние признаки ОПН часто минимальны и непродолжительны. Снижение объема клубочковой фильтрации сопровождается снижением диуреза в течение нескольких дней или часов, а также изурией. Нередко дебют ОПН замаскирован экстраренальными симптомами (острый гастроэнтерит при отравлении солями тяжелых металлов, местные и инфекционные проявления при множественной травме, системные проявления при лекарственном ОИН). Поэтому наибольшую ценность для ранней диагностики имеют лабораторные методы: определение уровня креатинина, мочевины и калия в крови.

В стадию олиго-, анурии развиваются все признаки ОПН. Среди механизмов, связанных с выпадением гомеостатической функции почек, выделяют острые нарушения водно-электролитного обмена и кислотно-щелочного состояния (КЩС), нарастающую гиперозотемию, поражение центральной нервной системы (уремическая интоксикация), легких, желудочно-кишечного

тракта, острые бактериальные и грибковые инфекции. **Олигурия** (диурез менее 500 мл) обнаруживается у большинства больных ОПН. У 3-10% больных развивается анурическая ОПН (диурез менее 50 мл в сутки). В моче обнаруживаются белок, цилиндры, эритроциты, относительная плотность ее снижена до 1,010-1,012 (гипоизостенурия). К олигурии и особенно анурии могут быстро присоединиться симптомы гипергидратации – вначале внеклеточной (периферические и полостные отеки), затем внутриклеточной (отек легких, острая левожелудочковая недостаточность, отек мозга).

Гиперазотемия – кардинальный признак ОПН. Выраженность азотемии, как правило, отражает тяжесть ОПН. Для ОПН в отличие от хронической почечной недостаточности характерны быстрые темпы нарастания азотемии. При ежедневном приросте уровня мочевины крови на 10-20 мг, а креатинина на 0,5-1 мг определяют некатаболическую форму ОПН. Гиперкатаболическая форма ОПН (при остром сепсисе, ожоговой болезни, множественной травме с краш-синдромом, хирургических операциях на сердце и крупных сосудах) отличается более высокими темпами ежедневного прироста мочевины и креатинина крови (соответственно более 15-20 и 1-2 мг), а также более выраженными нарушениями обмена калия и КЩС.

Гиперкалиемия – повышение концентрации калия в сыворотке до уровня более 5,5 мэкв/л – чаще выявляется при олигурической и анурической ОПН, особенно при гиперкатаболических формах, когда накопление калия в организме происходит не только за счет снижения его почечной экскреции, но и вследствие его поступления из некротизированных мышц, гемолизированных эритроцитов. При этом критическая, опасная для жизни гиперкалиемия (более 7 мэкв/л) может развиваться в первые сутки и определить темп нарастания уремии. Ведущая роль в выявлении гиперкалиемии и контроле уровня калия принадлежит биохимическому мониторингу и ЭКГ.

Метаболический ацидоз со снижением уровня бикарбонатов в сыворотке до 13 ммоль/л обнаруживается у большинства больных ОПН. При более выраженных нарушениях КЩС с большим дефицитом бикарбонатов и снижением рН крови, что характерно для гиперкатаболических форм ОПН, присоединяются большое шумное дыхание Куссмауля и другие признаки поражения центральной нервной системы, усугубляются нарушения сердечного ритма, вызванные гиперкалиемией.

Угнетение функции иммунной системы характерно для ОПН: снижаются фагоцитарная функция и хемотаксис лейкоцитов, подавляется синтез антител, нарушается клеточный иммунитет (лимфопения). Острые инфекции – бактериальные (чаще вызванные условно патогенной грамположительной и грамотрицательной флорой) и грибковые (вплоть до кандидасепсиса) развиваются у 30-70% больных ОПН и часто определяют

прогноз больного. Типичны острая пневмония, стоматиты, паротиты, инфекция мочевых путей. Среди **легочных поражений при ОПН** одно из наиболее тяжелых – абсцидирующая пневмония. Развивающийся при тяжелой гипергидратации уремический отек легких проявляется острой дыхательной недостаточностью. Респираторный дистресс-синдром, часто ассоциирующийся с тяжелой ОПН, также проявляется острой дыхательной недостаточностью с прогрессирующим ухудшением легочного газообмена и диффузными изменениями в легких (интерстициальный отек, множественные ателектазы) с признаками острой легочной гипертензии и последующим присоединением бактериальной пневмонии. Летальность от дистресс-синдрома очень высока.

В течение нескольких дней развивается **анемия**, патогенез которой объясняется гипергидратацией, гемолизом эритроцитов, кровотечениями, угнетением продукции эритропоэтина циркулирующими в крови токсинами. Обычно анемия сочетается с тромбоцитопенией.

Характерно появление признаков уремии, при этом преобладают симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (отсутствие аппетита, тошнота, рвота, метеоризм, диарея).

В **стадию полиурии** происходит регенерация частично некротизированных и склероз полностью некротизированных нефронов. Количество мочи значительно увеличивается, иногда до нескольких литров в сутки, азотемия снижается. Возможны большие потери жидкости и электролитов в связи с неполноценной функцией канальцевого эпителия.

В **стадию выздоровления** постепенно восстанавливается функция канальцевого эпителия и гомеостатическая роль почек. Восстановительный период продолжается 3–6 мес, иногда он растягивается до 1-2 лет.

Прогноз и исходы. Несмотря на совершенствование методов лечения, летальность при ОПН остается высокой, достигая 50% при лекарственных поражениях, 70% после травм и хирургических вмешательств и 80-100% при полиорганной недостаточности. В целом прогноз преренальной и постренальной ОПН лучше, чем ренальной. Прогностически неблагоприятны олигурическая и особенно анурическая ренальная ОПН (по сравнению с неолигурической), а также ОПН с выраженным гиперкатаболизмом. Ухудшают прогноз при ОПН присоединение инфекции (сепсиса), пожилой возраст больных.

Среди исходов ОПН наиболее частым является выздоровление: полное (в 35-40% случаев) или частичное – с дефектом (в 10-15%). Почти так же часто наблюдается летальный исход: в 40-45% случаев. Хронизация с переводом больного на хронический ГД наблюдается редко (в 1-3% случаев) при таких формах ОПН, как билатеральный кортикальный некроз, синдром злокачественной гипертензии, гемолитико-уремический синдром, некротические васкулиты. В последние годы на-

блюдается необычно высокий процент хронизации (15-18) после ОПН, вызванной рентгеноконтрастными веществами.

Нередким осложнением перенесенной ОПН являются инфекция мочевых путей и пиелонефрит, который в последующем также может привести к ХПН.

Хроническая почечная недостаточность

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) – нарушение экскреторной и инкреторной функции почек вследствие значительного уменьшения числа активно функционирующих нефронов, обусловленного их необратимой гибелью при первичных или вторичных хронических заболеваниях почек.

Этиология:

- заболевания, протекающие с преимущественным поражением клубочков (хронические и подострые гломерулонефриты), канальцев и интерстиция (хронический пиелонефрит, интерстициальный нефрит);
- болезни соединительной ткани (коллагенозы – системная красная волчанка, склеродермия, узелковый периартериит, ревматоидный артрит; геморрагический васкулит);
- болезни обмена веществ (сахарный диабет, подагра, амилоидоз, гипероксалурия, цистиноз);
- гиперпаратиреоз, гиперкальциемия;
- врожденные заболевания почек (поликистоз, гипоплазия, синдром Фанкони);
- первичные поражения сосудов почек, стеноз почечных артерий, атеросклероз, гипертоническая болезнь;
- обструктивная нефропатия (мочекаменная болезнь, гидронефроз, опухоли мочеполовой системы);
- хронические интоксикации (соли тяжелых металлов – свинец, кадмий; лекарственные препараты – аминогликозидные антибиотики, препараты золота).

Несмотря на многообразие причин ХПН, единым морфологическим эквивалентом является нефросклероз (разрастание соединительной ткани интерстиция, сдавленные, деформированные с явлениями дистрофии и атрофии клубочки и канальцы). Наличие стойкой креатинемии (0,2 ммоль/л) свидетельствует о нефросклерозе, приводящем к значительному снижению массы действующих нефронов и нарушениям гомеостаза.

Основные механизмы прогрессирования ХПН:

- уменьшение количества функционирующих нефронов;
- значительное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в каждом нефроне даже в случаях сохранения их общего количества;
- сочетание уменьшения количества функционирующих нефронов со снижением скорости клубочковой фильтрации.

Прогрессирующая ХПН завершается *уремическим синдромом*, для которого характерны:

- нарастающая гиперазотемия в результате задержки в крови конечных продуктов азотистого обмена (мочевина, мочевая кислота, креатинин, гуанидин, метилгуанидин, диметилгуанидин);
- увеличение молекул средней массы (МСМ) и пептидных гормонов в крови;
- нарушение синтеза эритропоэтина, 1,25-диокси-холекальциферола.

Современные классификации ХПН основаны на оценке скорости клубочковой фильтрации и выраженности азотемии.

В зависимости от уровня креатинина крови и клубочковой фильтрации выделяют три стадии ХПН. Каждая стадия подразделяется на фазы А и Б.

I стадия – латентная (креатининемия ниже 0,18 ммоль/л; клубочковая фильтрация выше 50% от должной); характерно типично латентное течение с полиурией, никтурией, снижением относительной плотности мочи; артериальной гипертензией, умеренно выраженной анемией, обусловленной снижением почечного синтеза эритропоэтина (ЭПО).

II стадия – азотемическая – характеризуется полиурией с никтурией, слабостью, снижением трудоспособности, потерей массы тела. Прогрессируют артериальная гипертензия и анемия:

- **фаза А** – креатининемия 0,19-0,44 ммоль/л; СКФ – 20-50%; стабильное клиническое течение;
- **фаза Б** – креатининемия 0,45-0,71 ммоль/л; СКФ – 10-20%; прогрессирующее клиническое течение.

III стадия – уремическая. Полиурия часто сменяется олигурией. Типичны резкое снижение аппетита (вплоть до анорексии), сухость и неприятный вкус во рту, тошнота; резкая слабость, зябкость, инверсия сна, кожный зуд, тонические судороги икроножных мышц. Артериальная гипертензия часто приобретает трудноконтролируемое течение, приводит к резкому снижению зрения, острой левожелудочковой недостаточности с отеком легких. Характерна бледность. Кожа сухая, желтушная с серым оттенком (вследствие анемии и «прокрашивания» урохромами), с геморрагиями и следами расчесов. Нередко развиваются моноартриты вследствие вторичной подагры, боли в костях и позвоночнике (гиперпаратиреоз), парестезии и резкая слабость в нижних конечностях (полинейропатия), носовые кровотечения. Для терминальной почечной недостаточности характерны гиперкалиемия, гипокальциемия, гиперфосфатемия, метаболический ацидоз и гипергидратация. При далеко зашедшей уремии обнаруживается запах аммиака изо рта, периодическое дыхание (декомпенсированный метаболический ацидоз), перикардит, уремическая прекома:

- **фаза А** – креатининемия 0,72-1,24 ммоль/л; СКФ – 5-10%;
- **фаза Б** – креатининемия более 1,25 ммоль/л; СКФ менее 5%.

В клинике принято выделять латентную и явную формы ХПН (табл. 1).

Латентная форма ХПН выявляется только при проведении определенных функциональных проб.

Явную форму ХПН подразделяют на период компенсации и декомпенсации (терминальный период).

Период компенсации ХПН проявляется преходящим повышением концентрации остаточного азота крови. Степень компенсации ХПН зависит от соотношения между потребностью в элиминации и функциональной возможностью почек.

Почечная компенсация при ХПН определяется функциональными изменениям неповрежденных нефронов, способных поддерживать нормальный организменный гомеостаз, благодаря следующим процессам:

- усиление экскреции субстратов при данной клубочковой фильтрации;
- снижение канальцевой реабсорбции;
- повышение канальцевой секреции.

Структурные изменения почечной паренхимы (гипертрофия и гиперплазия нефронов) при ХПН называют *почечной адаптацией*. В нефроцитах канальцев в физиологических условиях преобладает регенерация с заменой отдельных десквамированных клеток за счет гиперплазии соседних. От токсических субстанций нефроциты освобождаются путем парциального некроза. Некротизированные фрагменты клеток секвестрируются, и утраченные внутриклеточные структуры восполняются за счет активации регенераторных процессов. В условиях патологии соотношение двух типов регенерации может меняться.

У больных с хроническими диффузными заболеваниями почек и значительным снижением фильтрации

сохраняется способность экскретировать воду, азотистые шлаки и электролиты без необходимости существенных ограничений в диете. При снижении скорости клубочковой фильтрации до 25% от должной у пациентов определяется стойкая артериальная гипертензия.

При прогрессирующей почечной недостаточности формируется гетерогенная популяция нефронов, отличающихся друг от друга функционально и морфологически. Перфузия и фильтрация в них существенно увеличены, и это сопровождается нарастанием фракционной экскреции воды и осмотически активных веществ из-за снижения реабсорбции воды и электролитов в канальцах. В терминальной стадии ХПН суммарно почечная экскреция воды, электролитов и других осмотически активных веществ снижена.

В механизмах компенсации существенную роль играют натрийуретические пептиды, образующиеся в предсердии, печени, гипоталамусе. Они ингибируют $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазу}$ в клетках почечных канальцев, препятствуя задержке Na^+ и обеспечивая натриевый и водный гомеостаз. Соблюдение диеты с ограничением натрия также способствует сохранению натриевого баланса. Однако острые состояния (рвота, понос, инфузионная терапия) вызывают существенные нарушения натриевого гомеостаза и развитие натриевого истощения. Благодаря адаптационным механизмам и устранению погрешностей в питании у пациентов длительное время сохраняются нормальными водный баланс и такие показатели, как уровень натрия, калия, магния, мочевины, креатинина в крови. Внешние воздействия, в том числе и погрешности в диете, приводят к срыву механизмов

Таблица 1

Дифференциальная диагностика хронической почечной недостаточности

Критерии	Латентная форма	Явная форма	
		Период компенсации	Период декомпенсации
Количество функционирующих нефронов	Более 50%	Более 25%	Менее 25%
Элиминация креатинина	Снижена только при экстремальной нагрузке	Нагрузка равна выведению	Выведение креатинина ниже уровня креатинемии
Элиминация электролитов и воды	При нагрузке снижение концентрационной способности	Полиурия	Псевдонормоурия
Ацидогенез	Несостоятелен при максимальной нагрузке	Компенсированный выделительный ацидоз	Декомпенсированный выделительный ацидоз
Диагностические тесты	Функциональные нагрузочные пробы: водная, белковая, с NH_4Cl , ограничением воды	Оценка функциональной активности, диуреза, осмолярности и pH плазмы	

компенсации вследствие чрезмерной нагрузки на оставшуюся неповрежденной часть почечной паренхимы.

В период компенсации скорость клубочковой фильтрации постепенно снижается от 30 до 10 мл/мин, имеет место относительно высокая азотемия. Это сопровождается гипостенурией, полиурией, компенсированным выделительным ацидозом, анемией, снижением реабсорбции кальция в кишечнике (нарушение метаболизма витамина D почечного генеза). Однако выраженные клинические симптомы ХПН отсутствуют. Больные длительное время чувствуют себя удовлетворительно, работоспособность их сохранена.

Период декомпенсации ХПН развивается в условиях прогрессирующей ретенции продуктов азотистого обмена и снижения функциональных возможностей почек в связи с уменьшением количества функционирующих нефронов и клубочковой фильтрации. Истощаются механизмы компенсации ацидоза, он становится декомпенсированным. Накопление в крови продуктов азотистого обмена увеличивает осмотическую нагрузку на почки. Экскреция воды, мочевины, креатинина повышается, что проявляется полиурией.

Накапливающиеся продукты азотистого обмена проявляют свои токсические свойства. Мочевина и продукты распада креатинина способствуют развитию энцефалопатии, полинейропатии, диспептических проявлений (тошнота, рвота). Метилгуанидин, образующийся из креатинина под влиянием ферментов микрофлоры кишечника, обладает нейротоксическим эффектом, вызывает нарушение всасывания в кишечнике кальция и гипертриглицеридемию. Кристаллы мочевой кислоты накапливаются в мягких тканях и в полости суставов (уремические артриты). Компенсация азотистых нарушений в определенной степени обеспечивается секрецией в просвет желудка и кишок большого количества мочевины. Под действием уреазы она превращается в углекислый аммоний, который оказывает раздражающее и повреждающее действие. Развивающийся уремический гастрит и энтероколит сопровождается потерей белков и электролитов, что создает опасность желудочно-кишечных кровотечений.

В механизме развития эндотоксикоза при ХПН значительную роль играют молекулы средней массы (МСМ). Это вещества с ММ от 300 до 5000 D. Их накопление в крови происходит при многих заболеваниях и состояниях (уремия, острый панкреатит, перитонит, менингит, печеночная кома, отравления и т. п.). Их концентрация отражает тяжесть процесса, то есть МСМ можно рассматривать маркерами эндотоксикоза, в том числе и при уремии.

Пул МСМ представлен олигопептидами, содержащими дикарбоновые аминокислоты (цистеин, лизин, глицин), олигосахарами, соединениями глюкуроновой кислоты, спермидином и спермином (продукты жизнедеятельности кишечных бактерий) и др. Биологический эффект спермина проявляется в угнетении эритро-

поэза путем блокады эритроидного ростка костного мозга, инкорпорации железа в гемоглобин, синтеза глобина, активности дельта-аминолевулиновой кислоты.

Проявления *уремической полинейропатии* четко коррелируют с содержанием олигопептида с ММ=500 D, который замедляет скорость проведения по нерву, ингибируя активность транскетолаз нервной ткани, регулирующих метаболизм миелина. Больные жалуются на парестезии, ощущения жжения и боли в нижних конечностях, нарушение равновесия. Появляется атактическая походка, судороги в мышцах. Резко снижаются рефлекссы, могут быть парезы. Нейропатией обусловлен мучительный кожный зуд у больных уремией.

Симптомы *поражения центральной нервной системы* при уремии объединяются термином «уремическая энцефалопатия». В ее патогенезе имеют значение не только гиперазотемия, но и гипоксия, снижение утилизации глюкозы тканью мозга, артериальная гипертензия, электролитные нарушения и расстройства кислотно-щелочного равновесия. Больные жалуются на раздражительность, головные боли, изменчивость настроения, тяжелую бессонницу. Постепенно эти явления нарастают, появляются признаки ступора и сопора, развивается уремическая кома. Могут наблюдаться уремические психозы, судорожные припадки.

Мочевой синдром при ХПН проявляется нарушением экскреции воды, так как уже на ранних стадиях процесса почки теряют способность к концентрации мочи. Это связано с повреждением мозгового слоя, снижением чувствительности собирательных трубок к вазопрессину, развитием в оставшихся нефронах осмотического диуреза, так как они должны вывести в минуту гораздо больше растворимых веществ, чем нормальные нефроны. Развивается полиурия, нормальный ритм мочеобразования проявляется никтурией. Постепенно снижается относительная плотность мочи, развивается изостенурия: относительная плотность мочи становится равной относительной плотности безбелкового фильтрата плазмы (1010-1012), затем – гипостенурия (относительная плотность не выше 1008). Нарушение концентрационной функции наиболее рано выявляют при интерстициальном нефрите, пиелонефрите, поликистозе почек. В последующем теряется также способность почек к разведению мочи. В терминальной стадии ХПН резко уменьшается количество мочи, развиваются олигурия и анурия, нарастает отечный синдром.

Проявлениями мочевого синдрома являются также протеинурия, цилиндрурия, гематурия, лейкоцитурия.

Для *нефротического синдрома* характерна массивная протеинурия (свыше 3,5 г/сутки) и липидурия, диспротеинемия и гипоальбуминемия (менее 30 г/л), гиперлипидемия и гиперхолестеринемия.

Уровень белка плазмы снижается до 40-50 г/л, а онкотическое давление – до 10-15 мм рт. ст. (норма – 25-30 мм рт. ст.). В ответ на гипопроteinемию компенсаторно активируется синтез ряда белков в печени. Дис-

протеинемия при ХПН имеет следующую качественную характеристику:

- резкое снижение альбумина;
- увеличение α_2 -глобулинов на 50-70% в основном за счет гаптоглобина и α_2 -макроглобулина;
- изменение уровня γ -глобулинов.

Ведущей причиной гипоальбуминемии является постоянная потеря белка с мочой и каловыми массами, а также катаболизм альбумина в эпителии почечных канальцев.

В условиях гипоальбуминемии снижается транспортная функция плазмы, обеспечивающая перенос биологически активных веществ, гормонов, лекарственных препаратов в сосудистом русле, нарушается трансапиллярный обмен и, соответственно, проникновение этих веществ в интерстициальное пространство. Также повышается содержание неэстерифицированных свободных жирных кислот (1 молекула альбумина связывает 7 молекул НЭЖК).

Увеличение α_2 -глобулинов связано с их большой ММ, некоторым снижением катаболических процессов и стимуляцией синтеза. Гаптоглобин, в свою очередь, стимулирует синтез фибриногена в печени. Увеличение продукции α_2 -макроглобулина вызывает изменения в системе гемостаза, так как этот белок является поливалентным ингибитором протеаз, таких, как плазмин, тромбин, калликреин.

Гипергаммаглобулинемия при ХПН наблюдается в том случае, если основное заболевание связано с увеличением синтеза этой белковой фракции (системная красная волчанка, узелковый периартериит, амилоидоз, реже диабетический гломерулосклероз).

При нефротическом синдроме с мочой элиминируются транспортные белки плазмы, что приводит к развитию целого ряда патологических процессов в других органах и системах:

- экскреция трансферрина и эритропоэтина обуславливает развитие железодефицитной гипохромной анемии; этому способствует также дефицит цинка и кобальта;
- экскреция тироксинсвязывающего глобулина проявляется гипопункцией щитовидной железы;
- экскреция холекальциферолсвязывающего глобулина обуславливает гиповитаминоз D, что в последующем проявляется вторичным гиперпаратиреозом в сочетании с гипокальциемией.

В определенной степени активность ферментов лейцинаминопептидазы и кислой фосфатазы у больных с ХПН коррелирует со степенью повреждения почечного эндотелия и базальной мембраны, и эти показатели можно расценивать как маркеры активности мембранодеструктивных процессов в почках.

Гиперлипидемия обычно характеризуется гиперхолестеринемией (повышение уровня ЛПНП и ЛПОНП) и триглицеридемией. В 13% случаев ХПН гиперлипидемия не сопровождается повышением уровня холестерина.

В патогенезе нарушений липидного обмена имеют значение следующие механизмы:

- экскреция с мочой ЛПВП;
- экскреция с мочой липопротеиновой липазы;
- усиление синтеза холестерина в печени;
- снижение катаболизма холестерина вследствие резкого уменьшения в крови лецитинхолестерин-ацетилтрансферазы;
- нарушение метаболической функции почек (снижение выработки липопротеиновой и триглицериновой липаз, поэтому в кровь поступают и трансформируемые и неиспользуемые почкой липиды);
- гиперинсулинемия в результате нарушения деградации инсулина в почках проявляется повышением почечного синтеза и секреции триглицеридов в форме пре- β -липопротеидов, утилизацией глюкозы печенью, продукцией жирных кислот и триглицеридов. При волчаночном нефрите имеется тенденция к снижению холестерина и липопротеидов.

В патогенезе гиперлипидемии при нефротическом синдроме существенная роль принадлежит печени, где на фоне снижения белкового синтеза и активности триглицериновой липазы активируется синтез липопротеидов. У больных с уремией снижается активность липопротеидлипазы в крови в связи с увеличением содержания ингибитора этого фермента.

При нефротическом синдроме в фазу его формирования в почках снижается продукция простагландинов, что следует считать одной из причин задержки натрия и воды в организме.

Обмен углеводов страдает у большинства больных с уремией, причем более чем у половины больных снижена толерантность к глюкозе, что позволяет говорить об уремическом сахарном диабете. Чувствительность β -клеток поджелудочной железы к глюкозе заметно снижена; увеличенное содержание в крови инсулина и более продолжительная его циркуляция (до 5 час вместо 2 час у здоровых) и возрастание в 2-6 раз содержания глюкагона обусловлены уменьшением их почечного клиренса. Соотношение проинсулин/инсулин изменено в пользу первого. Чувствительность тканей к инсулину, в том числе и к экзогенному, ослаблена. С высоким содержанием в крови глюкагона могут быть связаны белковый катаболизм и развитие дистрофии миокарда. Кроме снижения почечного клиренса инсулина в происхождении расстройств углеводного обмена при уремии могут иметь значение расстройства обмена кальция, калиевого истощение, ацидоз, избыток проинсулина, повышенное содержание в плазме контринсулярных гормонов, накопление в организме токсических веществ, ингибирующих ферментные системы и конкурирующих за тканевые рецепторы и субстраты. Усвоение глюкозы мышцами при уремии нарушено на стадии транспорта в клетку, снижены реутилиза-

ция лактата и синтез ацетилкоэнзима А; при этом повышается содержание в крови пирувата, β -кетоглутарата, малата. В нервной ткани нарушено включение пирувата в цикл лимонной кислоты, в эритроцитах ингибирована фруктокиназа и уменьшена кумуляция макроэргических соединений, что создает метаболические предпосылки для расстройства транспорта электролитов и гемолиза. В почках, по сравнению с другими органами, утилизация глюкозы повышена, хотя имеются дефекты в метаболизме пирувата, β -кетоглутарата и транспорта кислот. Известно, что диализ приводит к временному улучшению метаболизма глюкозы.

При развитии **отечного синдрома** происходит перемещение белков и воды в интерстициальное пространство (для удержания 10-20 л воды в интерстиции требуется 30 г белка). Объем циркулирующей крови уменьшается. Перемещение белков в интерстиции возможно благодаря повышенной проницаемости сосудистой стенки вследствие гистаминемии, гипокальцемии, активации калликреин-кининовой системы, повышенной активности галуронидазы, изменений структуры межучного вещества вследствие деполимеризации мукополисахаридов.

В условиях гиповолемии включается механизм, направленный на ее устранение: активация волюморецепторов, повышение секреции АДГ и альдостерона, усиление реабсорбции воды и натрия на фоне сниженной фильтрации из-за уменьшенного ОЦК. Наступает временная компенсация. Однако наличие основного патологического процесса в почках и сохраняющаяся гиповолемия определяют повторное включение описанных процессов и поддержание отечного синдрома в условиях гипоонкии.

Отечный синдром может протекать и при нормальном уровне общего белка крови. Это связано с диспротеинемией, при которой увеличена глобулиновая фракция и резко снижено содержание альбумина (например, гипергаммаглобулинемия при системной красной волчанке).

Иммунодепрессия при уремической интоксикации обусловлена заметным укорочением продолжительности жизни циркулирующих в крови лимфоцитов. Для Т-лимфоцитов доказана недостаточность реакции гиперчувствительности замедленного типа, реакции бласттрансформации и продукции интерферона. Иммунные нарушения проявляются также неполноценным фагоцитозом, вследствие чего устойчивость к инфекционным болезням при уремии снижена. Существенно ослаблен и противоопухолевый иммунитет.

Патогенез **анемии** при ХПН связан с усилением гемолиза (под воздействием токсических веществ и в результате нарушения гидратации эритроцитов), микроревотечениями вследствие нарушений в системе гемостаза и, в первую очередь, – со снижением продукции эритропоэтина. При уремии период полураспада эритропоэтина, как и других низкомолекулярных белков

(инсулин, лизоцим, β -микроглобулин), увеличивается в связи с замедлением их инактивации в почках. Но это не компенсирует в полной мере дефицита эритропоэтина. Чувствительность клеток костного мозга к гормону снижается в связи с повышением концентрации ингибитора эритропоэтина и накоплением в крови токсических веществ, таких, как продукты распада креатинина, МСМ. При уремии происходят существенные нарушения метаболизма железа за счет снижения его утилизации клетками-мишенями. Гемолиз объясняется изменением свойств мембран эритроцитов под влиянием уремических токсинов, фосфолипидные структуры становятся более чувствительными к оксидантам. Внутрисосудистому гемолизу эритроцитов способствует микроангиопатия, прогрессирующая благодаря изменению свойств эпителия и появлению грубых фибриновых отложений в сосудах из-за снижения фибринолитической активности крови при прогрессирующей ХПН. В целом степень анемии пропорциональна азотемии.

Органы дыхания вовлекаются в патологический процесс при уремии в связи с воздействием токсических продуктов метаболизма, задержкой отечной жидкости в легких и транссудацией ее в плевральную полость с нарушением функции внешнего дыхания, пониженной толерантностью к инфекции, иммунными и дистрофическими расстройствами. В основе патогенеза респираторных нарушений при ХПН лежит интерстициальный и альвеолярный отек, обусловленный повышением проницаемости капилляров легких, общей гипергидратацией, левожелудочковой недостаточностью. Значительная азотемия, ацидоз сопровождаются сухостью слизистой оболочки дыхательных путей, нарушением ее барьерной и дренажной функций, что способствует развитию воспаления, распространяющегося на бронхи и интерстициальную ткань легких. На фоне хронического застоя в легких возникают вторичные инфилтративно-пролиферативные изменения, сопровождающиеся утолщением альвеолярных перегородок, гиалинозом транссудата и стенок сосудов, фибросклеротической трансформацией легких, нарушающей диффузию газов в альвеолах. Развивается уремический пневмонит, признаки которого выявляют почти у всех больных с ХПН; он способствует возникновению дыхательной недостаточности с развитием гипоксемии, иногда и гиперкапнии.

У больных ХПН развивается **нефрогенная или метаболическая остеодистрофия**, включающая в себя остеопороз, остеомалацию, кистозно-фиброзный остит, остеосклероз. Очень напоминающая поражение костей при рахите, она развивается в результате нарушения метаболизма витамина D в пораженных почках, что приводит к снижению всасывания кальция в кишечнике и является причиной стимуляции паращитовидных желез. Процесс осложняется также задержкой фосфатов в организме. У больных могут быть самопроизволь-

ные переломы костей, боли в костях и суставах. Костные нарушения обусловлены гипокальциемией, повышением уровня паратгормона, снижением способности пораженных почек синтезировать 1,25-дигидрооксивитамин Д, влияющий на обмен кальция.

Симптомы **поражения центральной нервной системы** при уремии объединяются термином «уремическая энцефалопатия». В ее патогенезе имеют значение не только гиперазотемия, но и гипоксия, снижение утилизации глюкозы тканью мозга, артериальная гипертензия, электролитные нарушения и расстройства кислотно-щелочного равновесия.

Больные жалуются на раздражительность, головные боли, изменчивость настроения, тяжелую бессонницу. Постепенно эти явления нарастают, появляются признаки ступора и сопора, развивается уремическая кома. Могут наблюдаться уремические психозы, судорожные припадки.

Часто наблюдается поражение периферической нервной системы – уремическая полинейропатия, что связано с повышением уровня средних молекул, которые ингибируют активность транскетолаз нервной ткани, регулирующих метаболизм миелина. Больные жалуются на парестезии, ощущения жжения и боли в нижних конечностях, нарушение равновесия. Появляется атактическая походка, судороги в мышцах. Резко снижаются рефлексы, могут быть парезы. Нейропатией обусловлен мучительный кожный зуд у больных уремией.

Поражение пищеварительной системы традиционно связывают с элиминацией азотистых шлаков через слизистые всего желудочно-кишечного тракта, что приводит к развитию воспалительных и дистрофических процессов. Однако многообразные диспептические проявления уремии существенно ослабевают или исчезают после диализа, что указывает на их связь также с ретенцией токсических веществ, непосредственно нарушающих функцию пищеварительных желез, моторику желудка и кишечника. Такие расстройства, как анорексия, тошнота, рвота, могут быть проявлением интоксикации ЦНС. Изъязвления слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, часто наблюдаемые при уремии и нередко осложняющиеся кровотечением, обусловлены высоким содержанием в крови гастрина и паратгормона, повреждением защитного слизистого барьера; другие расстройства приписывают нарушениям кальций-фосфорного обмена и эктопической кальцификации. Вследствие поражения слизистой тонкой и толстой кишок отмечаются поносы, в стуле нередко кровь; нарушается переваривание и всасывание пищи, что приводит к дефициту веса, явлениям полигиповитаминоза.

Наиболее частым признаком поражения сердечно-сосудистой системы является **артериальная гипертензия**. Она обусловлена гиперволемией, задержкой натрия, стимуляцией РААС и выпадением депрессорной функции почек, а также снижением клиренса гипертензивных субстанций.

Патогенез дистрофии миокарда включает как факторы перегрузки сердца (в связи с гиперволемией и артериальной гипертензией), так и дефицит энергетического обеспечения работы при недостаточности окислительного фосфорилирования в связи с анемией, гипоксемией, нарушениями углеводного и липидного обмена, а также недостаток аминокислот в связи с нарушениями белкового обмена. Характерны множественные мелкоочаговые некрозы, белковая дистрофия, выраженный интерстициальный отек миокарда, формирование кардиосклероза. Гиперфункция миокарда из-за дистрофии не сопровождается той степенью его гипертрофии, которая необходима для адаптации сердца к артериальной гипертензии; размеры сердца увеличиваются в основном за счет дилатации полостей, что ускоряет развитие сердечной недостаточности.

Боли в области сердца у больных ХПН чаще всего связаны с развитием уремического перикардита. Основные механизмы его происхождения – ретенция мочевой кислоты и среднемолекулярных компонентов.

Усиленный атерогенез при уремии обусловлен выраженной дислипидемией, нарушениями обмена углеводов и повреждением клеточных мембран. Патогенетическое значение имеют также артериальная гипертензия, малобелковая диета, нарушение элиминации фосфата и вторичный гиперпаратиреозидизм, в связи с чем происходит интенсивная инфильтрация стенок артерий солями кальция. Иногда кальцификации подвергается проводящая система сердца, что может быть причиной опасных для жизни расстройств ритма и проводимости. В конечных стадиях ХПН развивается левожелудочковая недостаточность, могут быть эпизоды сердечной астмы, отека легких.

Для уремии характерны **нарушения окислительно-восстановительных процессов**, гипоксемия и тканевая гипоксия, усугубляемые ацидозом и анемией. Рано нарушается белковый обмен и усиливается катаболизм, чему способствуют ацидоз, гипервентиляция, мышечные подергивания. В то же время утилизация энергии при уремии снижена, что нередко выражается гипотермией, но при резком возрастании катаболизма у больных с клеточной дегидратацией возникает гипертермия. В целом метаболизм у больных с тяжелой уремией характеризуется преобладанием процессов диссимиляции с общей дистрофией тканей, уменьшением «сухой» массы тела. В итоге развивается **кахексия**, нередко осложненная серозитами токсико-химической природы с дополнительными потерями белка при выпотах в серозные полости.

Гормональные нарушения считают важным звеном патогенеза уремии. В крови накапливаются соматотропный гормон, пролактин, инсулин, глюкагон, метаболиты кортикостероидов, кальцитонин, в избытке секретируется паратгормон, но их действие изменено в связи с патологическим состоянием рецепторов в тканях и повреждением почечных механизмов реализации

гормонального эффекта (антидиуретического гормона, альдостерона, паратгормона). Нарушается почечная продукция ренина, эритропоэтина, простагландинов, витамина D₃, что выражается артериальной гипертензией, нарушением кроветворения, остеодистрофией.

Гломерулонефрит

Гломерулонефрит (ГН) – двустороннее диффузное инфекционно-аллергическое заболевание почек с поражением всех отделов нефронов, интерстициальной ткани и сосудов. Основные клинические типы ГН – острый, хронический и быстро прогрессирующий.

Острый гломерулонефрит (ОГН)

Этиология. ОГН возникает при (или после) какой-либо инфекции, чаще стрептококковой природы. Считается, что гемолитический стрептококк группы А (типа 4, 12) является специфическим «нефритогенным» штаммом. Установлена этиологическая роль в возникновении гломерулонефрита и других инфекций, в том числе вирусных, паразитарных, а также охлаждения, диффузных поражений соединительной ткани (красная волчанка, ревматоидный артрит, узелковый периартериит), предшествующей вакцинации или использования с лечебной целью гетерологических сывороток, ожоговой болезни. Наиболее часто в качестве факторов сенсibilизации выступают:

- инфекции: бактериальные (стрептококк, стафилококк и др.); вирусные (гепатит В, гепатит С); паразитарные;
- токсические вещества (органические растворители, алкоголь, свинец, ртуть, лекарственные препараты);
- экзогенные неинфекционные антигены, действующие с вовлечением иммунных механизмов, в том числе по типу атопии;
- эндогенные антигены (редко): ДНК, опухолевые, мочевая кислота.

Патогенез. В патогенезе ОГН решающее значение имеет сенсibilизация организма бактериальным или небактериальным антигеном с локализацией проявлений гиперчувствительности в сосудистых клубочках почек. Различают две фазы: *гетерологичную*, обусловленную фиксацией нефротоксических антител (IgG, IgM) на базальной мембране клубочков нефрона, и *аутологичную*, связанную с выработкой комплексообразующих антител на нефротоксический глобулин. Доказана возможность и третьей, или *аутоиммунной*, фазы, обусловленной действием антител к измененным сосудистым клубочкам.

О ведущей роли аутоаллергии в патогенезе ОГН свидетельствуют:

- развитие через 6-12 дней после инфекции, обычно стрептококковой (ангина, тонзиллит, пиодер-

- мия); наиболее нефритогенен β -гемолитический стрептококк группы А, особенно штаммы 12 и 49;
- отсутствие инфекционного начала (например, стрептококков) в почках при развитии в них диффузного воспалительного процесса;
- наличие латентного периода (1-3 недели) в течении постинфекционного гломерулонефрита;
- возникновение его при заболеваниях аутоиммунной природы (при сывороточной болезни и вакцинации), при экспериментальном моделировании с помощью иммунологического вмешательства;
- наличие нефроцитотоксических аутоантител в сыворотке крови;
- снижение титра комплемента, что свидетельствует о его потреблении в иммунологических реакциях;
- обнаружение на мембранах клубочков комплексов «антиген-антитело-комплемент».

В соответствии с этим выделяют два основных механизма поражения клубочков.

1. Повреждение базальной мембраны клубочков нефронов антителами против ее антигенов – нефротоксический гломерулонефрит (протекает быстро с прогрессирующим течением). Носителем антигенных свойств базальной мембраны является гликопротеид.
2. Развитие воспалительного процесса в клубочках вследствие фиксации на базальной мембране и интрамембранно иммунных комплексов – иммунокомплексный гломерулонефрит.

В качестве антигена выступает экзогенный (инфекционного или неинфекционного происхождения) или эндогенный (тканевой белок, ДНК) фактор. Образующиеся антитела (IgG, IgM) непосредственно в сыворотке крови взаимодействуют с антигенами, затем в виде иммунных комплексов (антиген – антитело – комплемент) поступают в клубочки, откладываясь на их базальной мембране. Реализация повреждающего действия иммунных комплексов, как и нефротоксических антител, осуществляется путем индукции иммунного воспаления.

К иммунокомплексным относятся гломерулонефриты, развивающиеся после стрептококковой инфекции, при системной красной волчанке, сывороточной болезни и др. Большинство случаев ОГН (не менее 80%) относятся к иммунокомплексным.

Механизмы проявлений ОГН. Тотальное повреждение нефронов при двустороннем диффузном поражении почек сопровождается:

- повышением проницаемости капилляров клубочков;
- сдавлением капилляров клубочков;
- тромбозом и некрозом капилляров и артериол;
- склерозом, гиалинозом клубочков;
- атрофией канальцев.

Разнообразные изменения в клубочках нефронов представляют собой сочетание развивающихся интра-

капиллярно-экссудативного и пролиферативного процессов. При тяжелом течении заболевания вследствие некротических изменений наблюдается полная деструкция клубочков. В патологический процесс вовлекается практически вся масса клубочков обеих почек. Эти процессы мобилизуют два ведущих механизма, лежащих в основе патофизиологических и клинических проявлений ОГН:

I. Гипоперфузия (ишемия) клубочков, обуславливающая

- *олиго-, анурию* вследствие снижения скорости фильтрации;
- *никтурию* вследствие стимуляции ЮГА;
- *артериальную гипертензию (часто с ретинопатией и повышением внутричерепного давления)* вследствие стимуляции РААС;
- *гипернатриемию, гиперволемию и гипергидратацию* вследствие вторичного гиперальдостеронизма;
- *метаболический ацидоз выделительный* вследствие снижения ацидо- и аммонιοгенеза, а также падения экскреции (фильтрации) нелетучих кислот;
- *гиперазотемию, уремию.*

II. Повышение проницаемости капилляров клубочков, а также сосудов других органов и тканей (тотальный капилляротоксикоз), что в конечном итоге обуславливает:

- *селективную протеинурию – альбуминурию* (в пределах 1-3 г в сутки);
- *гипо- и диспротеинемию (гипоонкию);*
- *гематурию;*
- *цилиндрурию;*
- *лейкоцитурию.*

Эти механизмы отражают изменения почечных, в основном клубочковых, и внепочечных функций. Классическое течение ОГН характеризуется бурным началом, олигурией, протеинурией, гематурией, гиперазотемией, артериальной гипертензией, отеками, которые развиваются вследствие задержки натрия, гипопроотеинемии, гиперволемии, повышения проницаемости капилляров; нарушениями со стороны центральной нервной системы.

Клинические синдромы. Клинические проявления ОГН весьма разнообразны – от крайне скудных (лишь случайно в процессе обследования выявленные изменения мочи) до чрезвычайно ярких, с бурно развивающейся классической триадой симптомов: отеков, гипертензии, гематурии. Этим симптомам может предшествовать слабость, жажда, олигурия. При развившейся картине болезни больного беспокоит одышка, сердцебиение, головная боль, тошнота, рвота, боли в пояснице, отеки разной степени выраженности.

Мочевой синдром (олиго-, анурия; никтурия; селективная протеинурия, гематурия, цилиндрурия).

Олигурия и даже **анурия** возможны чаще в первые дни заболевания и продолжаются обычно 2-3 дня. Более продолжительная олигурия наблюдается редко. Ха-

рактерен высокий удельный вес мочи. Длительная олигурия, особенно у пожилых больных, – плохой прогностический признак.

Никтурия – вследствие стимуляции ЮГА и повышения чувствительности сосудистой стенки к прессорным эффектам симпатической нервной системы в связи с задержкой в ней натрия.

Микрогематурия – симптом почти столь же постоянный, как и протеинурия, но держится обычно дольше. **Макрогематурия** наблюдается у 12-18% больных. Моча при макрогематурии может быть красной или коричневатой из-за перехода гемоглобина в гематин при кислой реакции мочи.

Цилиндрурия – образование гиалиновых цилиндров в канальцах из альбуминов при низких значениях рН (вследствие выделительного метаболического ацидоза).

Нефротический синдром (отеки, протеинурия выше 3,5 г в сутки, гипоальбуминемия, гиперлипидемия).

Отеки – один из наиболее ранних и частых признаков гломерулонефрита – отмечаются у 70-90% больных, приблизительно у половины они бывают значительными. Преимущественная локализация отеков на лице и бледность кожи типичны для *facies nephritica*. В патогенезе нефритических отеков ведущая роль принадлежит:

- *задержке жидкости в организме* вследствие уменьшения клубочковой фильтрации и снижения диуреза;
- *увеличению канальцевой реабсорбции натрия и воды* вследствие вторичного гиперальдостеронизма и стимуляции РААС в ответ на гипоперфузию клубочков;
- *повышению проницаемости капилляров клубочков, а также сосудов других органов и тканей (тотальный капилляротоксикоз), что, в конечном итоге, обуславливает:* 1) селективную протеинурию – альбуминурию; 2) гипоальбуминемия, а соответственно и гипоонкию; 3) транссудацию жидкости в ткани с наибольшим содержанием гидрофильных эластических волокон.

Протеинурия отмечается почти у всех больных, за исключением редких случаев анальбуминурического гломерулонефрита, и может достигать высоких цифр (до 90%). Массивная протеинурия (выше 3,5 г в сутки) сохраняется обычно не более 1-2 нед., умеренная может длиться несколько месяцев. Протеинурия может быть селективной с выделением главным образом альбуминов или неселективной, когда в моче при электрофоретическом исследовании находят и другие сывороточные белки.

Артериальная гипертензия регистрируется у 70-90% больных. Длительное и стойкое повышение АД прогностически неблагоприятно. Ведущее значение в патогенезе гипертензии при ОГН придается стимуляции РААС, задержке натрия и воды, увеличению объема циркулирующей крови и ударного объема сердца.

Повышена чувствительность сосудистой стенки к пресорным агентам в связи с задержкой в ней натрия. Повышение АД по гиперкинетическому типу с увеличением сердечного выброса сочетается со снижением периферического сопротивления в первые дни заболевания. При тяжелом течении выявляется стойкое увеличение периферического сопротивления. Частота гемодинамических нарушений увеличивается с возрастом. Явления сердечной недостаточности, острый отек легких являются основной причиной смерти больных ОГН. Типичны характерные признаки левожелудочковой (одышка, ортопноэ, кровохарканье, сердечная астма, достигающая значительной степени) и правожелудочковой недостаточности (набухание шейных вен, повышение центрального венозного давления). В основе возникновения гемодинамических нарушений лежит увеличение массы циркулирующей крови, которая может достигать 7-9 л. При отсутствии гиперволемии гемодинамические сдвиги обычно незначительны. Возникновение гипертензии может усугубить перегрузку сердца, хотя признаки сердечной недостаточности могут появляться и без повышения АД.

Поражения сердечной мышцы в виде серозного миокардита обнаруживаются в 10% случаев.

Остро возникающая гиперволемия приводит к расширению полостей сердца; размеры его нормализуются постепенно после восстановления диуреза и спадения отеков. Сила верхушечного толчка зависит от анасарки (общей водянки), расширения полостей сердца, наличия гидроперикарда.

Ретинопатия. Выраженные изменения глазного дна находят у 5% больных. При тяжелом течении заболевания со стойким повышением АД наблюдается спазм сосудов, иногда точечные кровоизлияния в сетчатке. В результате отека диска зрительного нерва и пятна сетчатки может развиваться амавроз.

Энцефалопатия. Сильная головная боль в сочетании с тошнотой и рвотой, снижением зрения и мельканием «мушек» перед глазами может предшествовать ангиоспастической энцефалопатии. Приступы энцефалопатии напоминают эпилепсию: зрачки расширены (а не сужены, как при уремии), сознание отсутствует, судороги клонического и тонического характера, сопровождаются прикусыванием языка, непроизвольным отхождением кала и мочи; давление цереброспинальной жидкости резко повышается. Во время приступов может наступить амавроз. Почечная энцефалопатия обычно заканчивается благоприятно, однако возможно кровоизлияние в мозг. В основе этих явлений лежит нарушение мозгового кровообращения (ангиоспазм) и отек мозга.

Боли в области поясницы разной степени выраженности, чаще симметричные (у 34% больных), зависят от увеличения объема почек и растяжения их капсулы, нарушения уродинамики. Дизурические явления возникают редко; они связаны, вероятно, с высокой концентрацией и повышенной кислотностью мочи.

Нарушения функции почек разнообразны и зависят от тяжести процесса. При развернутой клинической картине уменьшается клубочковая фильтрация и фильтрационная фракция почечного плазмотока, снижается функция проксимальных канальцев по максимальной реабсорбции глюкозы и секреции парааминогиппуровой кислоты. Снижение секреции парааминогиппуровой кислоты связано, скорее, с обструкцией почечных канальцев белковыми массами, чем с их поражением. Функция дистальных отделов канальцев обычно сохранена; азотовыделительная функция не нарушена, за исключением тяжелых случаев, сопровождающихся олигурией и анурией.

Умеренная анемия, обычно нормохромная и нормоцитарная, обусловлена снижением активности эритропоэза.

Ускорение СОЭ весьма значительно (до 50 мм/час и выше).

Гиперкалиемия наблюдается лишь при тяжелом течении заболевания.

Содержание натрия и мочевой кислоты повышено.

Хронический гломерулонефрит (ХГН)

ХГН – длительно прогрессирующее, диффузное двустороннее поражение почек воспалительной природы, неоднородное по происхождению, клиническим проявлениям и патогенезу.

Этиология. ХГН может возникнуть как следствие острого, но чаще развивается первично. Выделяют следующие формы ХГН:

- инфекционного происхождения (постстрептококковый, при затяжном септическом эндокардите, малярии, сифилисе, туберкулезе и других инфекциях);
- неинфекционные (сывороточный, вакцинный, лекарственный, при отравлении различными ядами, травматический, при охлаждении, при тромбозе почечных вен);
- при диффузных заболеваниях соединительной ткани (ревматоидный артрит, красная волчанка, геморрагический васкулит);
- особые (постэкламписический, радиационный, наследственный).

Патогенез. Общепризнанной является иммунологическая концепция развития ХГН. Наряду с двумя основными механизмами, с которыми связывают развитие как ОГН, так и ХГН, определенное значение имеет гиперчувствительность замедленного типа.

В функционально компенсированной фазе заболевания выделяют следующие формы.

1. Латентный ГН – самая частая форма ХГН (65% от всех больных хроническим гломерулонефритом), проявляется лишь изолированным мочевым синдромом (умеренной протеинурией – до 2-3 г в сутки, незначительной гематурией). У части больных (20-25%) наблюдаются отеки и транзиторная ги-

пертензия. Течение обычно медленно прогрессирующее.

2. Гипертоническая (32% больных) форма характеризуется стойким повышением артериального давления и минимальными проявлениями мочевого синдрома (у 2/3 – гематурия, у всех больных – протеинурия, у половины — цилиндрурия и лейкоцитурия).
3. Нефротический ГН (2-4% больных) характеризуется, в первую очередь, нефротическим синдромом (отеки, выраженная протеинурия и цилиндрурия, характерные изменения в крови (гипопротеинемия, гиперлипидемия). Обычно имеет рецидивирующий характер. При отсутствии гематурии и артериальной гипертензии (что обычно наблюдается у детей) прогноз относительно благоприятный. У взрослых изолированный НС редок, сочетание с гематурией или гипертензией существенно ухудшает прогноз.
4. Гематурический ГН проявляется постоянной гематурией, нередко с эпизодами макрогематурии, протеинурия не превышает 1 г в сутки, течение достаточно благоприятное.
5. Смешанная, или нефротически-гипертоническая (2,4% больных) форма, для которой характерны отеки и артериальная гипертензия (у всех больных). Те же, что и при нефротической форме, изменения в моче, однако в отличие от нее – без характерных изменений в крови.

Нарушение клубочково-канальцевого равновесия в функционально компенсированной фазе ХГН характеризуется преимущественными по сравнению с клубочковыми (несущественное уменьшение величины клубочковой фильтрации) изменениями тубулярной функции в форме изолированных или сочетанных синдромов (повышение проксимальной реабсорбции ионов натрия и воды, понижение экскреции «осмотически свободной» воды, понижение способности к концентрированию мочи, к секреции аммиака и ионов водорода. Масса действующих нефронов (МДН) у большинства больных сохранена или незначительно уменьшена.

В фазе декомпенсации в связи со значительными склеротическими изменениями («сморщенная» почка) и понижением вследствие этого МДН хронический гломерулонефрит проявляет себя синдромом хронической недостаточности почек.

Быстропрогрессирующий гломерулонефрит (БПГН)

Помимо острого и хронического, выделяют относительно редкий быстропрогрессирующий (подострый) ГН (БПГН) с «полулуниями» в клубочках и быстропрогрессирующей почечной недостаточностью. БПГН может развиваться после инфекций, контакта с органическими растворителями, однако чаще его причиной являются системные васкулиты и системная красная волчанка. Прогноз очень серьезный, остано-

вить прогрессирование может лишь массивная иммуносупрессивная терапия.

Злокачественный гломерулонефрит (подострый, экстракапиллярный, быстропрогрессирующий хронический гломерулонефрит) характеризуется «галолирующим» течением без латентного периода и ремиссий; в период от 6 мес до 2 лет приводит к развитию хронической почечной недостаточности. В клинической картине обычно значительно выражены все симптомы – отеки, гипертензия, протеинурия, гипопротеинемия, гиперхолестеринемия. Нередко развивается сердечная недостаточность. В особенно тяжелых случаях признаки нарушения функциональной способности почки могут появляться уже на 4-6-й неделе заболевания, при этом быстро прогрессируют изменения глазного дна. У части больных отеки, гипертензия могут отсутствовать. Быстрое и стойкое снижение функции почек в этих случаях приобретает решающее диагностическое значение. Прогноз очень серьезный, остановить прогрессирование может лишь массивная иммуносупрессивная терапия.

Хронический пиелонефрит (ХП)

Это инфекционно-воспалительное заболевание слизистой оболочки мочевых путей и паренхимы почек с преимущественным поражением интерстициальной ткани.

Этиология. Заболевание возникает в связи с занесением возбудителя инфекции в почки гематогенным путем или распространением его в восходящем направлении по мочевым путям. Возбудителями чаще всего являются грамотрицательные бактерии кишечной группы – кишечная палочка, энтерококки, протей, синегнойная палочка, реже стафилококки, стрептококки. При хроническом течении болезни часто происходит смена возбудителей или их патологическое действие в составе микробных ассоциаций. Персистенция возбудителей в мочевых путях объясняется наличием L-форм бактерий, которые при неблагоприятных для организма условиях могут переходить в активные формы.

Большинство грамотрицательных бактерий – основных возбудителей пиелонефрита – имеют своеобразные реснички (фимбрии), рецепторами для которых являются некоторые структуры мембран клеток мочевых путей. Это позволяет бактериям прикрепляться к клеткам мочевыводящих путей (феномен бактериальной адгезии).

Патогенез. Основные факторы патогенеза: нарушения уродинамики – органические и функциональные рефлюксы, интерстициальный нефрит, иммунологические нарушения. Наиболее частым путем проникновения инфекции в мочевыводящие пути является урогенный, реже – гематогенный. Важнейшая роль в патогенезе – нарушение уродинамики вследствие органических и функциональных факторов, препятствующих оттоку мочи и повышающих вероятность ее инфицирования.

К органическим факторам относятся конкременты, аномалии развития мочевыводящих путей, патологические процессы в предстательной железе. У мужчин причины нарушения уродинамики чаще органические. У женщин преобладают функциональные факторы – вследствие определенных изменений гормонального фона, в частности повышения эстрогенов, снижается тонус мочеточников, появляются их дискинетические расстройства.

Длительное, хроническое течение пиелонефрита, персистирование инфекции объясняют недостаточностью механизмов как местного, так и общего иммунитета. В почечной ткани обнаруживаются иммунологические комплексы – антитела, соединенные с рецепторами фимбрий бактерий – возбудителей пиелонефрита. Эти иммунные комплексы могут вызывать иммунное воспаление в интерстиции и поражать канальцевый аппарат.

Развивающийся интерстициальный нефрит объясняет многие проявления пиелонефрита, в частности, раннее снижение концентрационной функции почек, вовлечение в процесс клубочков и сосудов с постепенным развитием ХПН.

Основные клинические синдромы:

- *Интоксикационный* (лихорадка, слабость, снижение работоспособности).
- *Болевой* (боли в поясничной области, чаще с одной стороны).
- *Нарушения диуреза* (умеренная полиурия, дизурические расстройства).
- *Мочевой* (лейкоцитурия, умеренная протеинурия, гематурия).
- *Артериальной гипертензии* (повышение АД, головные боли, головокружения, нарушения зрения).
- ХПН.

Начинается пиелонефрит как острое заболевание, которое в большинстве случаев (исключая случаи полного выздоровления) через латентную, бедную симптомами фазу переходит в хроническую форму, заканчивающуюся сморщиванием и недостаточностью почек.

Клиническое течение пиелонефрита характеризуется признаками тяжелого инфекционного процесса, проявляющегося выраженной интоксикацией (особенно в острой стадии); лихорадкой, лейкоцитозом; развитием артериальной гипертензии в 25% случаев в начальной стадии и в 70% – в далеко зашедшей стадии; умеренно выраженным отечным синдромом и анемией; мочевым синдромом (полиурия, в поздней стадии – олигурия, поллакиурия – частые мочеиспускания; гипостенурия, в заключительной стадии – изостенурия; лейкоцитурия, гематурия, умеренная (5-10 г/л) протеинурия, цилиндрурия).

Нарушение клубочково-канальцевого равновесия характеризуется явным преобладанием канальцевых дисфункций над клубочковыми, особенно в начальных

стадиях заболевания (своеобразная функциональная диссоциация). Об этом свидетельствует понижение способности почек к концентрированию мочи вследствие нарушения процесса реабсорбции жидкости, ранний и тяжелый канальцевый ацидоз, связанный с нарушением ацидо- и аммонιοгенеза, синдром потери солей, в основе которого имеется резкое понижение канальцевой реабсорбции ионов натрия, калия и кальция. Как следствие указанных расстройств могут развиваться опасные для жизни нарушения водно-электролитного обмена и кислотно-основного равновесия организма.

Прогрессирование заболевания сопровождается нарастанием описанных нарушений, переходом тубуло-интерстициальной недостаточности в общую недостаточность почек, снижением МДН и развитием хронической недостаточности почек.

Нефротический синдром (НС)

Нефротический синдром – симптомокомплекс, характеризующийся массивной протеинурией (5 граммов и более в сутки) и нарушениями белкового, липидного и водно-солевого обмена, проявляющимися гипоальбуминемией, диспротеинемией, гиперлипидемией, липидурией, отеками и водянкой серозных полостей.

Этиология. Нефротический синдром подразделяют на первичный и вторичный. К первичному нефротическому синдрому относятся те заболевания, при которых вначале поражаются только почки. К первичным почечным заболеваниям относятся гломерулонефрит, липоидный нефроз, мембранозная нефропатия, IgA-нефропатия, врожденный, семейный нефротический синдром, нефропатическая форма первичного амилоидоза.

Вторичный нефротический синдром обусловлен системными заболеваниями, при которых также поражаются и другие органы. К ним относятся системная красная волчанка, узелковый периартериит, системная склеродермия, ревматизм, ревматоидный артрит, геморрагический васкулит, затяжной септический эндокардит, хронические воспалительные заболевания, туберкулез, сифилис, гепатит, опухоли различной локализации; аллергические заболевания. Вторичный нефротический синдром может развиваться при нефропатии беременных, а также при сахарном диабете (на почве диабетического гломерулосклероза).

Патогенез. Большинство заболеваний с нефротическим синдромом возникает на иммунной основе: вследствие фиксации в органах (в том числе и в почках) иммунных комплексов или вследствие взаимодействия антител с антигенами базальной мембраны капилляров клубочков с сопутствующими нарушениями клеточного иммунитета. Последние проявляются в реакциях гиперчувствительности замедленного типа и в ослаблении контролирующего (супрессорного) пула Т-лимфоцитов.

Иммунные механизмы активируют гуморальные и клеточные звенья воспалительного процесса и сосудистой проницаемости с развитием клеточной эмиграции, фагоцитоза, дегрануляции лейкоцитов и освобождением при этом лизосомальных ферментов, повреждающих клеточные мембраны. Антигены, входящие в состав иммунных комплексов, могут быть экзо- и эндогенными. К экзогенным относят антигены бактериальные, вирусные, паразитарные, медикаментозные, пищевые, пыльцу растений, соединения тяжелых металлов. Эндогенными антигенами могут стать тиреоглобулин, ДНК, денатурированные нуклеопротейды, криоглобулины, белки опухолевого происхождения.

Антитела к этим антигенам в большинстве случаев принадлежат к классу Ig M или одновременно к нескольким классам иммуноглобулинов. Величина иммунных комплексов зависит от характера антигена и связанных с ним антител. Малые комплексы содержат избыток антигенов и растворимы. Большие комплексы, молекулярный вес которых больше 50 000, содержат избыток антител, легко депонируются в стенках микрососудов органов, вызывая развитие вторичных воспалительных реакций (нефропатии). Степень поражений органа зависит от концентрации комплексов, их состава и продолжительности антигенной стимуляции.

Однако не все заболевания, вызывающие нефротический синдром, имеют доказанный иммунокомплексный генез. В частности, не ясен патогенез липоидного нефроза, врожденного нефротического синдрома финского типа, нефротического синдрома при таких генетически обусловленных болезнях, как мукополисахаридозы или парциальная липодистрофия.

Изучаются иммуногенетические аспекты патогенеза нефротического синдрома различного происхождения. Типирование по системе HLA больных с нефротическим синдромом показало существенное преобладание определенных антигенов системы гистосовместимости: при нефротическом синдроме на почве геморрагического васкулита преобладали HLA-BW35, среди больных с atopическим нефротическим синдромом у большей половины пациентов выявлены HLA-B₁₂, при системной красной волчанке – HLA-38.

Если иммунологическая концепция патогенеза применима для большинства нозологических форм, течение которых осложняет нефротический синдром, то механизмы большой нефротической протеинурии нельзя признать окончательно выясненными. Определенными вехами в учении о патогенезе нефротического синдрома являются: концепция обменно-дискразическая; концепция эндокринной недостаточности; иммунологическая (в большей мере применимая к обуславливающей нефротический синдром нефропатии); метаболическая, или физико-химическая, являющаяся наиболее признанной.

Отправным пунктом метаболической концепции патогенеза является общепризнанный факт, согласно

которому нефротическая протеинурия обусловлена усиленной проницаемостью клубочкового фильтра и связана с уменьшением постоянного электрического заряда стенки капиллярной петли. Последнее обусловлено исчезновением из нее сиалопротеина, в норме тонким слоем покрывающего эндотелий и его отростки, лежащие на базальной мембране и входящего также в состав самой мембраны.

В местах максимальной потери анионов скапливаются полиморфноядерные лейкоциты, лизосомальные ферменты которых разрушают субстрат базальной мембраны, вследствие чего в мочу поступают фрагменты клубочковой базальной мембраны. Измененные, распластанные по базальной мембране подоциты (размеры их могут быть в 7-15 раз больше по сравнению с нормой) не полностью закрывают места разрушения, через которые и происходит утечка высокомолекулярного белка. Синтез вещества базальной мембраны подоцитами и мезангиальными клетками снижен и извращен. При большой фильтрации белков через мембраны капилляров клубочков проксимальные каналцы не в состоянии реабсорбировать и деградировать белок, что ведет к развитию тяжелой гиалиново-капельной и вакуольной дистрофии эпителия.

При нефротическом синдроме первичными являются изменения гломерулярного фильтра, с ними связана нарастающая протеинурия.

Изменения канальцев, стромы, сосудов вторичны и развиваются в связи с реабсорбционной тубулоинтерстициальной недостаточностью и со все возрастающей в этих условиях гипоксией почечной ткани. Протеинурия, обусловленная избыточной фильтрацией белков плазмы, превосходящей реабсорбционные возможности канальцевого эпителия, вызывает структурную перестройку гломерулярного фильтра и канальцевого аппарата.

В результате дистрофических процессов развивается некробиоз и десквамация эпителия, которые являются основой формирования цилиндров, обтурирующих просветы канальцев, что приводит к кистозному их расширению и атрофии.

Отражением функциональной недостаточности лимфатической системы почек – второй системы реабсорбции при нефротическом синдроме – служит отек интерстиция, который быстро сменяется склерозом

Первичный нефротический синдром. Характеристика первичного нефротического синдрома складывается из изменений, характерных для следующих его форм: липоидный нефроз, фокальный сегментарный гломерулярный гиалиноз, мембранозный гломеруло-нефрит (мембранозная нефропатия), врожденный нефротический синдром.

Название «*липидный нефроз*» было оставлено только для обозначения своеобразной патологии у детей, проявляющейся нефротическим синдромом с минимальными изменениями в клубочках почек. Термины

«липидный нефроз» и «минимальные изменения» используются как синонимы, так как изменяются только подоциты, у которых происходит слияние малых отростков, базальная мембрана при этом остается неизменной. После нескольких лет болезни к минимальным изменениям присоединяется очаговое утолщение базальных мембран капилляров, увеличение мезангиального матрикса или количества мезангиальных клеток. Если заболевание ведет к почечной недостаточности, в клубочках обнаруживают фокальный сегментарный склероз капилляров.

В эпителии проксимальных канальцев на ранних стадиях болезни выявляют двоякопреломляющие липиды и гранулы резорбированного белка. Со временем липиды исчезают из эпителия, появляются признаки атрофии канальцев, отек интерстиция, разрастание соединительной ткани.

Фокальный сегментарный гломерулярный гиалиноз (очаговый склерозирующий гломерулонефрит) характеризуется преимущественным поражением юкстамедуллярных клубочков. В процесс вовлекаются отдельные юкстамедуллярные клубочки (фокальные изменения), в которых склерозируются отдельные сегменты сосудистого пучка (сегментарные изменения); остальные клубочки интактны. В начале заболевания изменения оцениваются как минимальные. При выраженной морфологической картине в отдельных капиллярах клубочков появляется гиалиновый материал в виде шаровидных отложений, обычно тесно связанных с капсулой клубочка. В клубочках обнаруживаются пенистые клетки – мезангиальные клетки, содержащие липиды; такие же клетки появляются и в интерстиции.

При иммуногистохимическом исследовании в капиллярах клубочков находят Ig M, поэтому не исключают участия первичного иммунного механизма в развитии гломерулярных изменений.

По мере усиления интенсивности болезни в процесс вовлекаются клубочки поверхностных отделов коркового вещества. Сначала развивается склероз отдельных сосудистых петель, затем он охватывает все сосудистые петли клубочка (глобальный склероз). В канальцах находят жировую и белковую дистрофию эпителия, гиалиновые цилиндры в просветах, встречаются мелкие очаги кальцификации. Образование очагов коллапса и атрофии канальцев сопровождается склерозом стромы. Распространенность изменений канальцев пропорциональна выраженности нарушений в клубочках.

Врожденный (семейный) нефротический синдром объединяет группу заболеваний, при которых отеки появляются в первые недели жизни ребенка в связи с развитием у него изменений в почках еще в антенатальном периоде. Нефротический синдром иногда имеет семейный характер и нередко наследуется.

Особенности клинко-морфологических проявлений нефротического синдрома у детей в Финляндии дало основание для выделения так называемого врож-

денного нефротического синдрома финского типа, представляющего собой генетически детерминированный вариант патологии, наследуемый по аутосомно-рецессивному типу.

Врожденный нефротический синдром финского типа проявляется с первых дней жизни ребенка (реже – после 2 мес) и характеризуется выраженными отеками, протеинурией, тяжелой гипопроотеинемией с резкой гипогамаглобулинемией. Такие дети отстают в физическом развитии, у них выражены стигмы дизэмбриогенеза (деформация ушных раковин, синдактилия, гипертелоризм, грыжи); они гипотрофичны, адинамичны, подвержены инфекционным болезням и другим заболеваниям, сопровождающимся септическими осложнениями, которые, как правило, являются причиной летального исхода.

Врожденный нефротический синдром, встречающийся у детей спорадически (в других странах), выявляется, как правило, в более позднем возрасте (нередко в конце первого или на втором году жизни), течение его более легкое. В отличие от врожденного нефротического синдрома финского типа в почках при этом могут наблюдаться следующие варианты изменений: мезангиальный диффузный склероз, фокальный или сегментарный гиалиноз и гломерулонефрит с экстрамембранной локализацией патологического процесса; микрокистоз наблюдается реже.

Диагноз врожденного нефротического синдрома не представляет трудности и основан на данных анамнеза, типичной картине лабораторных исследований и биопсии почки.

Прогноз неблагоприятный. Дети погибают от интеркуррентных заболеваний или почечной недостаточности.

Вторичный нефротический синдром. Морфологической основой вторичного нефротического синдрома является гломерулонефрит, который может быть первичным или вторичным (при малярии, лейшманиозе, бактериальном эндокардите, ревматизме, системной красной волчанке, узелковом периартериите, геморрагическом васкулите, нефропатии беременных, гепатите, циррозе печени, тромбозе почечных вен, опухолях). По своему генезу в большинстве случаев это иммунокомплексный гломерулонефрит, обычно с подострым и хроническим, иногда острым течением. При нефротическом синдроме, осложняющем гломерулонефрит, резко выражены дистрофические изменения канальцев, слущивание эпителия, образование цилиндров. В тех случаях, когда резко выражена дистрофия канальцевого эпителия, принято говорить о нефрозе. Его описывали при туберкулезе, эндокринопатиях, авитаминозах, голодании, но особенно часто при хронических поражениях кишечника, сопровождающихся диареей (нефроз кишечного истощения).

Амилоидоз, как и гломерулонефрит, одинаково часто является основным проявлением вторичного нефро-

тического синдрома, причем именно нефропатический тип амилоидоза (амилоидоз почек, или амилоидный нефроз), независимо от того, является ли он первичным, генетическим, или вторичным.

Развитие нефротического синдрома при амилоидозе связано с появлением амилоидного вещества в гломерулярном фильтре, при этом амилоидобластами, продуцирующими белок фибрилл амилоида, становятся мезангиальные клетки. Появлению амилоида в клубочках предшествует амилоидоз и склероз мозгового вещества и пограничного слоя почек, что ведет к выключению и атрофии глубоко расположенных нефронов, редукции путей юкстамедуллярного кровотока и пирамидного лимфотока. При нарастании протеинурии и переходе протеинурической стадии амилоидоза почек в нефротическую стадию количество амилоида в почках увеличивается. Он обнаруживается во многих капиллярных петлях большинства клубочков, в артериолах и артериях, по ходу собственных мембран канальцев, но выраженные склеротические изменения коркового вещества отсутствуют. В пирамидах, наоборот, склероз и амилоидоз имеют диффузный характер. В эпителии канальцев наряду с гиалиново-капельной и вакуольной отмечается жировая дистрофия.

В эпителии канальцев и строме много двоякопреломляющих липидов (холестерина). Канальцы расширены, забиты цилиндрами.

Диабетический гломерулосклероз представляет собой одно из наиболее ярких проявлений диабетической микроангиопатии. В основе его лежит пролиферация мезангиальных клеток в ответ на засорение гломерулярного фильтра и мезангия, а также повышенное образование клетками мембраноподобного вещества. Склероз капиллярных петель может носить диффузный или очаговый характер, что послужило основанием для выделения диффузной, узловой и смешанной форм диабетического гломерулосклероза. Гломерулосклероз нередко дополняется экссудативными проявлениями диабетической нефропатии в виде «фибриновых колпачков» на капиллярных петлях и «капсульной капли», а также гликогенной «инфильтрацией» эпителия узкого сегмента нефрона, где происходит полимеризация глюкозы в гликоген.

Парапротеинемический нефроз (миеломная нефропатия, миеломная почка), развивающийся в связи с наличием парапротеинемии и парапротеинурии, характеризуется прежде всего нарастающей дистрофией и гибелью эпителия канальцев преимущественно проксимального сегмента, обилием цилиндров и кристаллов белка в канальцах, что ведет к их обструкции, нарастающему нефрогидрозу, лимфостазу и повышению внутрипочечного давления. Как реакция на эти изменения возникает склероз и гиалиноз стромы, восходящей от пирамид к корковому веществу почек, что завершается перигломерулярным склерозом и нарастающей гибелью нефронов.

Механизмы проявлений. Отеки развиваются быстро, сопровождаясь *олигурией*, и могут достигать степени *анасарки*, сочетаться с водянкой полостей (*асцит, гидроторакс, гидроперикард*), но могут и отсутствовать. При больших отеках на бледной коже появляются полосы растяжения, признаки *дистрофии кожи и ее дериватов* – волос, ногтей: шелушение, сухость, ломкость.

Наиболее частый признак при нефротическом синдроме – *большая протеинурия*. Количество экскретируемого белка иногда достигает 20-50 г/сут. Белки, определяемые в моче, плазменного происхождения, однако с противоположным соотношением по молекулярному весу: в моче – максимальное количество альбумина, относительно увеличено содержание α_1 и β -глобулинов и понижено (иногда до следов) α_2 и γ -глобулинов. Состав белков мочи и селективность протеинурии зависят от характера основного заболевания. Неселективный характер протеинурии, т. е. выделение высокомолекулярных белков, отражает большую тяжесть поражения нефрона. Протеинурия, в свою очередь, обуславливает вторичные изменения канальцев нефронов и стромы почек, а также ряд общих изменений в организме: гипопроотеинемия и диспротеинемия (гипоальбуминемия, гипер- α_2 -глобулинемия), возникновение отечного синдрома. Определенную роль в возникновении последнего, кроме гипопроотеинемии и увеличения проницаемости мембран, играет вторичный гиперальдостеронизм, развивающийся вследствие гиповолемии (причиной является «утечка» жидкости в ткани), снижения почечного кровотока и повышенной продукции ренина.

Выделение с мочой больших количеств таких ферментов, как *трансамидиназа, лейцинаминопептидаза, кислая фосфатаза, β -глюкуронидаза, N-ацетилглюкозоаминидаза* свидетельствует об остром процессе в почках, о тяжести поражения нефрона, особенно эпителия извитых канальцев, о высокой проницаемости клеточных мембран. Кроме того, в моче больных с нефротическим синдромом определяют до 5 электрофоретических фракций гликопротеидов и 2-3 фракции липопротеидов. Характерна для нефротического синдрома и *гипераминоацидурия*, особенности которой зависят скорее от основного заболевания.

Гипопроотеинемия – постоянный симптом нефротического синдрома. Общий белок крови снижается до 40,0 и даже 30,0 г/л, в связи с чем онкотическое давление плазмы падает с 30-40 до 10-15 см вод. ст. В происхождении этого признака, помимо потери белков с мочой, имеет значение еще и усиленный катаболизм их (в частности, альбумина), перемещение некоторых белков во внеклеточную жидкость, потеря их через отечную слизистую оболочку кишечника, снижение синтеза белков в печени.

Диспротеинемия, неизменно сопутствующая гипопроотеинемии, выражается в резком уменьшении концентрации альбумина в сыворотке крови, повышении

α_2 - и β -глобулиновых фракций. Содержание γ -глобулинов чаще снижено, хотя при некоторых заболеваниях может быть и повышено. В α_2 -глобулиновой фракции повышено содержание гаптоглобинов и α_2 -макроглобулина. При этом повышается и содержание фибриногена, синтез которого находится в прямой зависимости от количества гаптоглобина.

При значительно выраженном нефротическом синдроме изменяется соотношение в сыворотке крови содержания основных классов иммуноглобулинов: снижаются иммуноглобулины классов А и G и повышается уровень иммуноглобулинов класса М. Титр сывороточного комплемента, как правило, снижен.

Гиперлипидемия – также типичный признак нефротического синдрома. Проявляется повышенным содержанием холестерина, триглицеридов и фосфолипидов, **дислипипротемией**. Увеличивается концентрация пре β - и β -липопротеидов при нормальном или пониженном количестве α -липопротеидов. Гиперлипидемия связана с рядом причин: задержкой липопротеидов как высокомолекулярных веществ в сосудистом русле, усиленным синтезом холестерина в печени, снижением активности липолитических ферментов (липопротеидлипазы), возможно, нарушением метаболической функции почек. В тесной связи с гиперлипидемией находится **липидурия**, которая определяется по наличию жировых цилиндров в моче, иногда жира, лежащего свободно или внутри слущенного эпителия.

Кроме того, при нефротическом синдроме наблюдается **гиперкоагуляция крови** – от небольшой степени активации свертывающей системы крови до **предтромботического состояния** и криза локальной или **диссеминированной внутрисосудистой коагуляции**. Этим нарушениям гемостаза способствует состояние депрессии системы фибринолиза и снижение антикоагулянтной активности крови. Лишь в крайне редких случаях при нефротическом синдроме удается наблюдать высокую фибринолитическую активность. Факторами, способствующими гиперкоагуляции, являются снижение уровня таких ингибиторов протеиназ, как антитромбин-III, α_1 -антитрипсин; при повышении уровня главного антиплазмина – α_2 -макроглобулина, а также усиление адгезивных свойств тромбоцитов. Отмечаются электролитные сдвиги в сыворотке крови (снижение концентрации кальция, калия), гиповитаминоз (особенно недостаточность витаминов С и D), изменения содержания микроэлементов. Гуморальные нарушения

сказываются на метаболизме и функциональном состоянии лейкоцитов крови. Так, в лимфоцитах крови снижается активность окислительно-восстановительных ферментов (сукцинат- и α -глицерофосфат-дегидрогеназ), в нейтрофилах изменяется активность щелочной и кислой фосфатаз.

У многих больных выявляется анемия, гипертромбоцитоз и ускоренная СОЭ.

В мочевом осадке, помимо эритроцитов, могут определяться в значительном количестве лимфоциты (10-60%). Наряду с **гиалиновыми цилиндрами** при нефротическом синдроме обнаруживают и **восковидные**, что соответствует большой протеинурии.

По характеру течения выделяют три варианта нефротического синдрома:

- эпизодический, появляющийся лишь в начале основного заболевания с исходом в ремиссию или рецидивирующий, чередующийся с ремиссиями (функция почек при этом в течение 10-20 лет сохраняется нормальной);
- персистирующий, когда нефротический синдром сохраняется, несмотря на лечение, в течение 4-8 лет без снижения функций почек (соответствует прежнему понятию «хронический нефроз»);
- прогрессирующий, с переходом за 1-3 года в стадию хронической почечной недостаточности.

Вариант течения в определенной мере зависит от нозологической формы нефротического синдрома и морфологических особенностей нефропатии. Так, эпизодическое течение свойственно аллергическому нефротическому синдрому; быстропрогрессирующее течение, помимо экстракапиллярного первичного гломерулонефрита, наблюдается при фокально-сегментарном гломерулярном гиалинозе. У лиц пожилого возраста чаще встречаются второй и третий варианты течения.

Осложнения. При нефротическом синдроме развиваются разнообразные и многочисленные осложнения: отек мозга и сетчатки глазного дна, нефротический криз (гиповолемический шок), флеботромбозы, вторичная инфекция, инфаркт миокарда, инсульт головного мозга, острая почечная недостаточность. В период лекарственной терапии количество осложнений может резко увеличиться, так как некоторые препараты при нефротическом синдроме могут оказывать токсическое, аллергическое действие, а также провоцировать отдельные симптомы нефротического синдрома (например, в период стероидной терапии может усиливаться гиперкоагуляция и развиваться тромбоз).

Среди заболеваний, с которыми сталкивается терапевт широкого профиля, немалый удельный вес составляют болезни почек. С другой стороны, многие заболевания внутренних органов, прежде всего системные (васкулиты, метаболические и эндокринологические нарушения и др.), сопровождаются поражением почек, и тогда понимание сущности обнаруживаемой нефропатии имеет важное практическое значение.

Жалобы

При заболеваниях почек самочувствие больных нередко длительно остается удовлетворительным даже при далеко зашедшем поражении почек. Этим объясняются случаи, когда больной впервые обращается к врачу уже при наличии развернутой картины хронической почечной недостаточности. Поэтому необходим *активный целенаправленный расспрос* с уточнением жалоб и анамнеза больного:

1. **Отеки** – наиболее характерная жалоба при заболеваниях почек. Патогенез почечных отеков в каждом конкретном случае имеет свои особенности: при нефрозах, вследствие обеднения плазмы крови белками, отеки связаны со снижением онкотического давления плазмы – гипоонкотические отеки. При гломерулонефритах существенное значение имеет повреждение стенок капилляров и повышение их проницаемости. Существенную роль в развитии отеков при нефрозах и нефритах играет задержка в организме ионов натрия.

Почечные отеки имеют ряд характерных особенностей: отеки развиваются быстро или даже внезапно, оказываясь первым признаком заболевания. Первоначально отеки появляются на лице и веках (в местах с наиболее рыхлой подкожной клетчаткой), затем распространяются по всему телу. Кожные покровы при почечных отеках с выраженной бледностью. Сами отеки мягкие, и даже легкое давление пальцем ведет к образованию хорошо выраженной ямки. Появляются отеки утром, к вечеру могут исчезать.

2. **Расстройства мочеотделения** – вторая характерная жалоба.

Полиурия – стойкое увеличение количества выделяемой мочи более 2000 мл/сут. Причиной полиурии является понижение способности почек концентрировать мочу (компенсаторная полиурия при хроническом нефрите), при этом полиурия является иногда единственным про-

явлением хронической почечной недостаточности. Полиурия может быть и при внепочечных заболеваниях (сахарный диабет, несахарное мочеизнурение и др.).

Олигурия – стойкое уменьшение количества выделяемой мочи менее 500 мл/сут. Резкое снижение диуреза (менее 200 мл/сут) называется *анурией*. Олигурия и анурия развиваются как при заболеваниях почек (при остром их воспалении, при мочекаменной болезни и др.), так и в связи с внепочечными заболеваниями (аденома предстательной железы и др.).

Поллакиурия (учащенное мочеиспускание) является симптомом раздражения мочевого пузыря при его воспалении (цистит).

Дизурия – затрудненное и часто при этом болезненное мочеиспускание. Связано с инфекцией мочевых путей (цистит, уретрит, простатит), прохождением по мочеточнику конкрементов. Рецидивирующая дизурия – характерный симптом туберкулеза почки.

Никтурия – преимущественное выделение мочи ночью. В норме отношение ночной мочи к дневной – 1:3. При никтурии оно может быть обратным. Для никтурии почечного происхождения (при хронических нефритах, нефросклерозе) характерно ее сочетание с полиурией. Никтурия сердечного происхождения сопровождается в течение дня олигурией.

3. **Изменение цвета мочи** – чаще всего обусловлено макрогематурией. Макрогематурия, возникающая вслед за почечной коликой, наблюдается обычно при нефролитиазе. Безболезненная, внезапно развивающаяся, обильная, иногда со сгустками крови макрогематурия требует исключения опухоли почек. При гломерулонефрите моча имеет цвет мясных помоев за счет макрогематурии. При полиурии моча светлая соломенно-желтая, при олигурии – темно-коричневая. Моча может быть мутной при содержании в ней гноя – пиурия (воспаление почечных лоханок, мочевого пузыря).

4. **Повышение температуры тела** у больных с заболеваниями почек может быть связано как с самим воспалительным процессом, так и с проявлением того заболевания, в рамках которого имеется поражение почек. Лихорадка больных с почечной патологией может быть признаком инфекций (например, лихорадка с частым ознобом и профузным потом при остром пиелонефрите, апостематозном нефрите), опухоли, лекар-

ственных осложнений, нефротического криза при нефротическом синдроме. Длительная субфебрильная температура наблюдается при туберкулезе почек.

5. **Боли в поясничной области** наблюдаются при обструкции мочеточников (конкрементом, сгустками крови, некротическими массами), при растяжении почечной капсулы (воспалительный процесс с отеком почечной ткани, подкапсульная гематома), а также при острой анемии почечной ткани. Сильные приступообразные боли в пояснице с типичной иррадиацией вниз – почечная колика, бывают при нефролитиазе, инфаркте почки, паранефрите. Возникновение болей в пояснице в момент мочеиспускания – признак пузырно-мочеточникового рефлюкса. Постоянные тупые боли в поясничной области часто бывают при опухоли почки, обострении хронического пиелонефрита.
6. **Диспепсические явления.** Тошнота, рвота, понос характерны для хронической почечной недостаточности.
7. **Геморрагические проявления.** Кровоточивость десен, носовые кровотечения, кожные геморрагии – частые проявления хронической почечной недостаточности.
8. **Повышение артериального давления** часто носит бессимптомный характер, выявляется случайно при медосмотрах, при обращении к врачу по поводу интеркуррентных заболеваний. Характерно повышение преимущественно диастолического артериального давления, рефрактерного к умеренной гипотензивной терапии. Повышение артериального давления в ряде случаев сопровождается головной болью, сердцебиением с болью в области сердца, одышкой. Гипертонические кризы не характерны.
9. **Жалобы общего характера** – слабость, снижение трудоспособности, похудание, раздраженность, снижение аппетита.

Анамнез

Для понимания сущности нефропатии тщательно собранный анамнез имеет не меньшее значение, чем в диагностике болезней сердца или легких. Изучение анамнеза важно для нозологической и этиологической интерпретации нефропатии. Поражение почек часто развивается после переохлаждения, простудного заболевания, стрептококковой инфекции (ангина), аллергических реакций, токсикоза беременных, приема лекарственных препаратов. Нефропатия может развиваться при системных заболеваниях (системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.), при циррозе печени, может осложнять сахарный диабет, подагру, гипертоническую болезнь, хронические гнойные процессы (остеомиелит, бронхоэктатическая болезнь, туберкулез) и онкологические заболевания (бронхогенный рак легкого, лимфогрануломатоз, миеломная болезнь и др.).

При изучении профессионального анамнеза следует обратить внимание на контакт с ионизирующей радиацией, углеводородами и органическими растворителями, с тяжелыми металлами (ртуть, свинец и др.), гемолитическими ядами (нитробензол и др.).

Для трактовки генеза нефропатии имеют значение указания на развитие анурии (олигурии) после шока или коллапса, гемотрансфузии, септического аборта, применение нефротоксических медикаментов (антибиотиков из группы аминогликозидов). Следует уточнить, не было ли в анамнезе у больного туберкулеза, вирусного гепатита, сифилиса. Знание семейного анамнеза необходимо для исключения наследственных нефритов, тубулопатий.

Очень важно проанализировать особенности течения нефропатии, обратив особое внимание на динамику мочевого, нефротического и гипертонического синдромов, выявление факторов, провоцирующих обострение заболевания, а также применявшееся лечение.

Осмотр

При осмотре больного могут быть выявлены различные варианты нарушения сознания. Нарушения сознания возможны и в начале развития нефропатии. Так, при остром гломерулонефрите и нефропатии беременных могут наблюдаться возбуждение, кратковременные судорожные припадки с прикусыванием языка, нарушения зрения – так называемая почечная эклампсия, связанная с гипертоническим синдромом, гиперволемией и отеком мозга. Энцефалопатия сопровождается синдромом Мошкова. Тяжелый нефротический синдром может осложниться коллапсом с потерей сознания – нефротическим кризом, обусловленным резкой гиповолемией.

Тяжелый коллапс, нередко с явлениями острой почечной недостаточности, развивающейся на фоне потрясающего озноба и лихорадки гектического типа, – так называемый бактериемический (эндотоксический) шок, осложняет обструктивный пиелонефрит при антибактериальной терапии. У больных с терминальной почечной недостаточностью развивается уремическая кома, сопровождающаяся запахом аммиака изо рта и «большим» шумным дыханием Куссмауля. У больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе, иногда возникают психозы, при длительном лечении может развиваться своеобразная деменция.

Отеки – важный признак заболевания почек: от пастозности лица, стоп до анасарки с полостными выпотами. Дифференцировать почечные отеки следует с сердечными, гипопротеинемическими. Значительная задержка жидкости может наблюдаться в отсутствие явных отеков; для выявления «скрытых» отеков важны контроль за массой тела и сопоставление ее с диурезом и количеством выпитой жидкости, проведение волдырной пробы Олдрича (рассасывание внутрикожно введенного изотонического раствора хлорида натрия быстрее чем за 40-60 мин.). Эта проба важна и при динамическом наблюдении за больным с почечными отеками, получающим кортикостероиды, когда увеличение массы тела может быть связано с гиперкортицизмом, а не с задержкой жидкости.

Характерна бледность кожных покровов, развивающаяся в ранней стадии нефропатии в отсутствие анемии, связанная с отеком подкожной клетчатки и спазмом

мелких сосудов кожи. Сочетание отеков с бледностью и сухостью кожных покровов особенно свойственно нефротическому синдрому. Анемическая бледность, сухость и легкий желтушный оттенок (прокрашивание задерживающимися урохромами) кожных покровов отмечаются у больных с выраженной хронической почечной недостаточностью. При нефротическом варианте нефрита может появляться болезненная мигрирующая рожеподобная эритема. Для больных гломерулонефритом с синдромом диссеминированной внутрисосудистой коагуляции и особенно уремией характерно обилие кожных кровоподтеков и синяков в сочетании с повышенной кровоточивостью слизистых оболочек. Другие поражения кожи (фотодерматиты, дерматиты, васкулиты, алопеция, койлониция) встречаются чаще при системных заболеваниях.

Суставной синдром наблюдается при системных гломерулонефритах; первичном амилоидозе, паранеопластическом поражении почек, подагре, которой свойственно поражение мелких суставов и наличие тофусов.

При осмотре больного необходимо обращать внимание на характерные для генетических нефропатий стигмы дисэмбриогенеза: высокое небо, аномалии костной системы (поли- и синдактилия, дисплазия коленной чашечки и ногтей), заячья губа, волчья пасть, нарушения слуха и зрения.

Артериальное давление необходимо измерять на обеих руках (в положении лежа и стоя). У больных с высокой гипертонией обязательна аускультация живота. Систолический шум в эпигастральной области, в области пупка, в сочетании с асимметрией артериального давления на конечностях – важный признак стеноза почечной артерии.

Осмотр области почек

При осмотре почечной области могут наблюдаться выпячивания, связанные с гигантскими опухолями почек. Если выпячивание вызвано скоплением гноя (при паранефрите), то к нему присоединяются отечность и покраснение кожи. Если в области проекции почек имеется выраженная болезненность, то больные принимают вынужденное положение, сгибая туловище в больную сторону и поджимая соответственно ногу, таким образом достигается ослабление напряжения в этой области и уменьшение боли.

Осмотр области мочевого пузыря

В случае сильного переполнения и перерастяжения мочевого пузыря мочой, можно видеть более или менее значительное увеличение нижней части живота в форме продолговатой округлой опухоли, напоминающей беременную матку.

Пальпация

1. Пальпация почек в положении лежа (методика Образцова-Стражеско):
 - положение больного – лежа на спине с вытянутыми ногами, голова на низком изголовье, брюшной пресс расслаблен, руки свободно уложены на груди;
 - левая рука под поясницей ниже XII ребра;

- правая рука на 2-3 см ниже реберной дуги, перпендикулярно к ней, несколько кнаружи от прямых мышц живота;
- на фазе выдоха правая рука погружается в брюшную полость, а левая рука оказывает давление на поясничную область по направлению к пальцам правой руки;
- после сближения рук больной делает несколько глубоких вдохов «животом»;
- получив ощущение соприкосновения с почкой, пальцы правой руки прижимают ее к задней брюшной стенке, а затем скользят вниз по ее передней поверхности, обходя нижний полюс почки. При пальпации обращают внимание на форму, величину, характер поверхности почки, болезненность, смещаемость, консистенцию.

2. Пальпация почек в положении на боку:

- больной находится на правом или левом боку, ноги слегка согнуты в коленях;
- дальнейшие этапы пальпации почек аналогичны методике Образцова-Стражеско.

3. Пальпация почек в положении стоя (методика Боткина):

- больной стоит лицом к врачу, туловище слегка наклонено вперед, мышцы брюшного пресса расслаблены;
- врач сидит на стуле перед больным;
- дальнейшие этапы пальпации почек аналогичны методике Образцова-Стражеско.

4. Пальпация мочеточниковых точек:

- верхняя – край прямой мышцы живота на уровне пупка;
- нижняя – пересечение биспинальной линии с вертикальной линией, проходящей через лонный бугорок.

5. Пальпация мочевого пузыря:

- положение больного лежа на спине;
- пальпируют правой рукой от пупка по направлению к лонному сочленению.

6. Пальпация поясничной области:

- правой рукой надавливают в реберно-позвоночных точках справа и слева (угол между XII ребром и длинными мышцами спины).

Перкуссия

1. Перкуссия почек:

- больной в положении лежа на спине;
- перкутируют от подреберий по направлению к подвздошной области (манипуляцию выполняют при увеличении почек).

2. Перкуссия мочевого пузыря:

- больной в положении лежа на спине;
- перкутируют от пупка по средней линии по направлению к лонному сочленению (палец-плессиметр параллельно лонному сочленению).

3. Симптом покалывания (симптом Пастернацкого):

- положение больного стоя;
- левая рука на поясничной области в зоне проекции почки;
- правая рука ребром ладони наносит короткие удары по тыльной стороне левой руки.

При появлении болевых ощущений симптом считается положительным.

Мочевой синдром

Включает изменения мочеотделения (полиурия, олигурия, анурия, поллакиурия, дизурия, никтурия), которые мы рассмотрели, анализируя жалобы больных с патологией мочевыделительной системы, и изменения мочи при заболевании почек и мочевыводящих путей.

Общие свойства мочи. Свежевыпущенная моча в норме прозрачная, соломенно-желтого цвета (за счет урохромов). Окраска мочи может меняться при содержании в ней крови, гемоглобина, лекарственных веществ. Помутнение мочи может быть следствием высокого содержания лейкоцитов, а также бактерий, солей. Реакция мочи в норме кислая, однако может колебаться в зависимости от характера питания, приема лекарственных препаратов и других факторов. Существенного диагностического значения не имеет.

Протеинурия – выделение с мочой белка в количестве, превышающем нормальные значения (более 50 мг/сут), – самый частый признак поражения почек. Выделение с мочой белка в количестве 30-50 мг/сут считается физиологической нормой для взрослого человека. При патологии почек в зависимости от содержания определенных белков в моче выделяют селективную и неселективную протеинурию. Селективная протеинурия представлена белками с низкой молекулярной массой не выше 65 000 (в основном альбумином) в моче. Неселективная протеинурия представлена средне- и крупномолекулярными белками (α_2 -макроглобулины, β -липопротеиды, глобулины).

Варианты протеинурий:

1. При патологии почек протеинурия чаще всего связана с повышенной фильтрацией плазменных белков через клубочковые капилляры – так называемая клубочковая (гломерулярная) протеинурия. Встречается при гломерулонефрите.
2. Реже встречается канальцевая протеинурия, которая связана с неспособностью проксимальных канальцев реабсорбировать плазменные низкомолекулярные белки, профильтрованные в нормальных клубочках. Количество выделяемого белка редко превышает 2 г/сут, белок представлен альбумином (се-

лективная протеинурия). Встречается при пиелонефрите, врожденных тубулопатиях.

3. Протеинурия «переполнения» развивается при повышенном образовании плазменных низкомолекулярных белков, которые фильтруются нормальными клубочками в количестве, превышающем способность канальцев к реабсорбции. Таков механизм протеинурии при миеломной болезни (протеинурия Бенс – Джонса).

4. Функциональная протеинурия. Патогенез точно не установлен. К ней относятся ортостатическая протеинурия, протеинурия напряжения, лихорадочная протеинурия, идиопатическая преходящая протеинурия.

Гематурия – частый, нередко первый признак болезней почек и мочевыводящих путей. По интенсивности различают макро- и микрогематурию. Микрогематурия выявляется лишь при микроскопии мочевого осадка (более 1000 эритроцитов в 1 мл мочи). При обильной гематурии цвет мочи изменяется до характерного вида «мясных помоев». По клиническим особенностям выделяют гематурию рецидивирующую и стойкую, болевую и безболевую. При нефропатиях гематурия стойкая, двусторонняя, безболевая, чаще сочетается с протенурией, цилиндрурией, лейкоцитурией.

Патогенез почечной гематурии до конца не ясен. Почечная гематурия наблюдается при остром и хроническом гломерулонефрите. Необходимо помнить, что при обнаружении гематурии, в первую очередь, следует исключить урологические заболевания.

Лейкоцитурия – повышение в моче количества лейкоцитов (более 4000 лейкоцитов в 1 мл). Характерно для острого и хронического пиелонефрита.

Цилиндрурия связана с осаждением белка в просвете канальцев. Различают – белковые (гиалиновые и восковидные) и содержащие в белковом матриксе клеточные включения (клетки, клеточный детрит, соли, жир).

Гипертонический синдром

Почки играют ключевую роль в регуляции АД. Большинство болезней почек сопровождается гипертоническим синдромом. Механизмы повышения АД при заболеваниях почек: задержка натрия и воды, актива-

ция прессорной системы (ренин-ангиотензин-альдостероновой системы), снижение функции депрессорной системы. У большей части больных повышение артериального давления протекает бессимптомно. Однако у части больных встречаются жалобы на головную боль, боль в области сердца, ухудшение зрения, одышку.

Злокачественный гипертонический синдром характеризуется особенно высоким и стойким диастолическим давлением (выше 130-140 мм рт. ст.), резким снижением зрения вплоть до слепоты, сердечной недостаточностью и энцефалопатией. Развитие гипертонического синдрома значительно ухудшает прогноз нефрита.

Нефротический синдром

Одно из характерных проявлений острого и хронического заболеваний почек. Клинически нефротический синдром характеризуется высокой протеинурией (3,5 г/сут и более), нарушением белкового, липидного и водно-солевого обмена с гипопротеинемией, диспротеинемией, гиперлипидемией и массивными отеками вплоть до анасарки. Нефротический синдром служит истинным проявлением почечной патологии. В основе нефротического синдрома лежат два типа почечных изменений – амилоидоз или гломерулярные поражения. Патогенез нефротического синдрома до конца не ясен.

Почечная недостаточность

Острая почечная недостаточность

Синдром, характеризующийся внезапно развивающимися азотемией, изменениями водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния. Эти изменения являются результатом острого тяжелого поражения почечного кровотока, клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции, обычно возникающего одновременно.

Этиология острой почечной недостаточности: шоковая почка (травмы, бактериемический шок, кардиогенный шок и др.), токсическая почка (действие нефротропных ядов), сосудистая обструкция, острая обструкция мочевых путей.

Выделяют 4 периода острой почечной недостаточности:

1. Период начального действия этиологического фактора.
2. Олигоанурический период.
3. Период восстановления диуреза.
4. Выздоровление.

В первом периоде преобладают симптомы того состояния, которое приводит к острой почечной недостаточности. Второй период – период резкого уменьшения или прекращения диуреза. Нарастает азотемия, появляются тошнота, рвота, коматозное состояние, из-за задержки натрия и воды развивается внеклеточная гипергидратация, которая проявляется увеличением массы тела, полостными отеками, отеком легких, мозга. Спустя 2-3 недели олигурия – анурия сменяется пе-

риодом восстановления диуреза, снижается уровень азотистых шлаков. Начинается период выздоровления.

Хроническая почечная недостаточность

Симптомокомплекс, обусловленный постепенным и постоянным ухудшением клубочковых и канальцевых функций почек до такой степени, что почка не может больше поддерживать нормальный состав внутренней среды. Хроническая почечная недостаточность представляет собой конечную фазу любого прогрессирующего поражения почек.

Этиология хронической почечной недостаточности:

1. Заболевания, протекающие с первичным поражением клубочков: хронический гломерулонефрит, подострый гломерулонефрит.
2. Заболевания, протекающие с первичным поражением канальцев и интерстиция: хронический пиелонефрит, интерстициальный нефрит.
3. Обструктивные нефропатии: мочекаменная болезнь, гидронефроз, опухоли мочеполовой системы.
4. Первичное поражение сосудов: злокачественная гипертония, стеноз почечных артерий, гипертоническая болезнь.
5. Диффузные болезни соединительной ткани (системная красная волчанка, системная склеродермия и др.)
6. Болезни обмена веществ (сахарный диабет, амилоидоз, подагра и др.)
7. Врожденные заболевания почек (поликистоз, гипоплазия почек, туболопатия).

Восемьдесят процентов хронической почечной недостаточности представлены 1 и 2-м этиологическими вариантами.

Общие симптомы: слабость – сонливость, утомляемость, апатия (уремическая энцефалопатия), мышечная слабость. С задержкой уремических токсинов связаны кожный зуд (иногда мучительный), носовые кровотечения, кровотечения из десен, подкожные геморагии, желудочно-кишечные и маточные кровотечения. Ярким признаком уремии являются диспептические расстройства – тошнота, рвота, потеря аппетита, вплоть до отвращения к пище, икота, понос (реже запоры). Ранние признаки почечной недостаточности – полиурия и никтурия. Другой симптом – гипопластическая анемия. Характерны лейкоцитоз и умеренная тромбоцитопения.

При осмотре – бледно-желтоватый цвет лица (анемия плюс урохромы), «синяки» на руках и ногах. Кожа сухая со следами расчесов. Язык сухой, коричневый. Запах мочи (или аммиака) изо рта. Моча очень светлая.

Гипертония – другой важный признак хронической почечной недостаточности, гипертония ускоряет прогрессирование хронической почечной недостаточности, ведет к поражению сердца и развитию сердечной недостаточности.

Энцефалопатия вплоть до развития уремической комы развивается по мере прогрессирования уремии.

Функции почек

Важнейшие функции почек: 1) выведение продуктов обмена веществ (аммонийные соединения, мочевины, мочева кислота, креатин и др.); 2) выведение чужеродных соединений (токсических и лекарственных); 3) участие в поддержании изоволемии, изоионии, изоосмии и изогидрии в организме; 4) участие в регуляции кровяного давления за счет образования ренина; 5) синтез эритропоэтина и 1,25-гидроксиколекальциферола; 6) катаболизм низкомолекулярных протеинов плазмы.

Образование первичной мочи происходит путем пассивной фильтрации через поры (средний диаметр – 5 нм) базальных мембран почечных клубочков. Низкомолекулярные соединения (креатин, мочевины, глюкоза, мочева кислота и др.) проходят через мембрану беспрепятственно, соединения с молекулярной массой от 20 до 70 кДа – в ограниченном количестве, а соединения с массой выше 70 кДа – лишь в минимальном количестве.

Заболевания почек, по-разному отражаясь на той или иной функции, неодинаково проявляют себя не только клинически, но и по данным лабораторных исследований, что позволяет использовать результаты анализа мочи и крови для уточнения диагноза.

Гломерулонефрит. Этиологическими факторами являются стафилококковая, стрептококковая или вирусная инфекции; тяжелые системные заболевания (пурпура Шенлейн-Геноха, эритематозная волчанка, узелковый периартериит, склеродермия).

Встречаются и нарушения неизвестного генеза (поражение мембран, пролиферативный или фокальный гломерулонефрит, IgA-, IgG-нефропатия).

Патогенетическим фактором гломерулонефрита является образование комплекса антиген-антитело, фиксирующегося на стенке клубочковых капилляров в результате эндогенной или экзогенной иммунизации. Появляются комплементсвязывающие антитела против антигенной детерминанты базальной мембраны гломерул. В связи с активированием компонента комплемента C3 внутренняя поверхность клубочковых капилляров адгезируется лейкоцитами. Одновременно с активацией компонентов C3, C5, C6 и C7 появляется хемотаксическая активность, приводящая к накоплению

лейкоцитов. Лейкоцитарные протеазы повреждают базальную мембрану.

Лабораторные данные: гематурия, протеинурия, бактериурия, олигурия, азотемия, анемия. Часто повышен антистрептолизинный титр, наблюдаются ацидоз, нарушение электролитного обмена.

Интерстициальный нефрит может быть бактериальным и абактериальным. Первый сопутствует вирусным и бактериальным инфекциям (скарлатина, дифтерия, тиф, краснуха), второй – следствие длительного приема лекарственных веществ (анальгетики, ацетилсалициловая кислота, антибиотики, сульфаниламиды, барбитураты), а также следствие гиперкальциемии и гиперкальциурии.

Лабораторно: умеренная протеинурия, интермиттирующая гематурия, полиурия (снижение концентрационной способности почек), бактериурия, лейкоцитурия.

Нефротический синдром. Этиофакторами первичного нефротического синдрома могут служить гломерулонефриты, интоксикации, врожденный нефроз, липоидный нефроз, мембранозная нефропатия, первичный амилоидоз.

Вторичный нефротический синдром обусловлен многими заболеваниями: коллагенозами, затяжным септическим эндокардитом, туберкулезом, сифилисом, гепатитом, реже – лимфогранулематозом, нефропатией беременных.

Лабораторно: массивная протеинурия (от 5 до 30 г в сутки), гипоальбуминемия, диспротеинемия, гиперлипидемия, липидурия.

Тубулопатии – нарушения обратного всасывания глюкозы, электролитов, воды, низкомолекулярных протеинов и аминокислот.

1. Ренальная глюкозурия сопровождается пиелогломерулонефритом, токсические тубулярные нарушения при отравлениях ртутью, цианистыми соединениями, морфином, ацетилсалициловой кислотой. Глюкозурия сопровождается также фосфатдиабетом – заболеванием, развивающееся вследствие первичного дефекта в ферментативных системах проксимальных почечных канальцев, которые участвуют в реабсорбции фосфатов.

Ренальная глюкозурия может обуславливаться повышенной чувствительностью эпителия почечных канальцев к паратгормону. Глюкозурия, фосфатурия и аминоацидурия одновременно сопровождают также синдром Фанкони (нефрофтизис ювенильный семейный), гепатоцеребральную дегенерацию (болезнь Вестфаль-Штрюмпеля) и семейную ренальную глюкозурию (почечный диабет).

2. Цистинурия.

3. Почечно-тубулярный ацидоз развивается вследствие нарушения обратного всасывания HCO_3^- -ионов, т. е. повышенного их выведения с мочой. Повышенные потери HCO_3^- , ограничение выведения H^+ и NH_4^+ ведут к развитию метаболического ацидоза.

Аналогичный эффект вызывают вещества, тормозящие карбоангидразу (ацетазоламид).

Лабораторные данные: снижается концентрация HCO_3^- и ВЕ в крови, парциальное давление углекислого газа компенсаторно возрастает.

Почечная недостаточность – синдром, развивающийся вследствие нарушения почечного кровотока, клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции и секреции. Этиофакторами могут явиться шок, интоксикация, переливание несовместимой группы крови (острая недостаточность) или терминальная стадия нефропатии (хроническая недостаточность). Непосредственной причиной функциональной недостаточности почек могут служить:

- уменьшение объема внеклеточного пространства в связи с сердечно-сосудистой недостаточностью, шоком, чрезмерным падением кровяного давления (воздействие лекарственными веществами), ведущим к уменьшению почечного кровотока и, следовательно, к уменьшению клубочковой фильтрации;
- снижение объема функционирующей почечной паренхимы при нефритах, новообразованиях, интоксикациях, при травматической утрате обеих почек;
- препятствия на пути выведения мочи (камни, воспалительный процесс, опухоли), что ведет к повышению интратенального давления и резкому снижению клубочковой фильтрации.

Лабораторные данные:

- азотемия как следствие снижения клубочковой фильтрации; в качестве уремического токсина выступают соединения гуанидина (метилгуанидин, гуанидинпировиноградная кислота) и производные фенола (индол, скатол и др.);
- нарушения электролитного и водного обмена, вторичный гиперпаратиреозидизм и нарушения обмена витамина D, метаболический ацидоз, снижение концентрации мочи;
- ускоренный катаболизм протеинов; протеинурия, гипо- и диспротеинемия, вторичная гиперлиппротеинемия (тип IV); угнетение иммунитета;

– анемия, обусловленная торможением эритропоэза при одновременном сокращении продолжительности существования эритроцитов (усиленный гемолиз);

– свертываемость крови может быть усилена или понижена; активация внутрисосудистого свертывания ведет к образованию циркулирующих комплексов мономерного фибрина, которые, precipitiруя в сосудах почки, могут вызывать острую недостаточность; могут наблюдаться геморрагические диатезы в связи с нарушением функциональной активности тромбоцитов (снижение активности фактора 3 тромбоцитов), усиливается агрегационная и адгезивная активность тромбоцитов.

Лабораторное исследование

Осадок мочи исследуется на содержание эпителиальных клеток, клеток крови, гиалиновых цилиндров, кристаллических и аморфных осадков, нитей и паразитов. Нормальные значения (метод Каковского-Аддиса): эритроцитов – до 1 млн за 24 ч, лейкоцитов – до 2 млн/24 ч, гиалиновых цилиндров – до 20 тыс./24 ч. Нужно иметь в виду, что гематурия может быть не только следствием заболевания почек, но и результатом инфекционного процесса, аллергической реакции, отравления, геморрагического диатеза, приема ревеня (ребарбар), содержащего большое количество оксалатов.

Протеинурия и диспротеинемия. Высокий уровень выделения общего белка наблюдается при нефротическом синдроме. Ложнопозитивная реакция на белок возможна после применения рентгеноконтрастных средств или некоторых медикаментов (например, после оральных антидиабетических средств). Протеинурия возможна при опухолях почек, хроническом пиелонефрите, при лечении фенацетином, при парапротеинозах, гипертонии, сердечной недостаточности (застойная почка), физической нагрузке.

В моче могут выявляться белки плазмы (альбумин, α_1 -гликопротеин, трансферрин, гемопексин, гаптоглобин, IgG, IgA, β_2 -микроглобулин и др.), белки почечной паренхимы и тубулярного эпителия, а также эпителия мочевыводящих путей (определение проводится с помощью иммуноэлектрофореза).

Обнаружение белков плазмы свидетельствует о поражении клубочка – это причина повышения клубочковой фильтрации. Высокое содержание в моче альбумина, лизоцима и β_2 -микроглобулина говорит о нарушении тубулярной реабсорбции, появление белков почечной паренхимы – о гистоллизе и цитоллизе почечной ткани.

β_2 -микроглобулин – сывороточный белок (11,8 кДа), фильтруется в клубочках и реабсорбируется в канальцах. Определяется иммунологически. Уровень его в крови повышается пропорционально снижению клубочковой фильтрации: очень высокие значения (до 40 мг/л)

выявляются при анурии и двухсторонней нефрэктомии, значительно повышение содержания в моче при тубулопатиях.

Компоненты комплемента. Их уровень, особенно С3, С4 и С3-активатора, существенно снижается при остром постстрептококковом нефрите, гломерулонефрите, сопровождающем диссеминированную эритематозную волчанку, сепсис.

Нормальные значения: общее содержание белка в моче до 0,08 г/24 ч, β_2 -микроглобулин – 0,8-2,4 мг/л сыворотки крови.

Для оценки функционального состояния почек определяют также уровень креатинина, мочевины, гуанидина, мочевой кислоты и индикана в крови, осмоляритет мочи и ее концентрацию (плотность), проводят функциональные пробы, позволяющие оценить выделительную способность почек.

Изменение содержания сывороточного креатинина, находящегося в обратных соотношениях с клиренсом этого вещества, – чувствительный индикатор выделительной функции почек: снижение функции ведет к накоплению креатинина в крови при одновременном снижении клиренса. Рост содержания гуанидина в сыворотке крови также является признаком нарушения выделительной функции почек. О том же может свидетельствовать рост уровня в крови мочевины, мочевой кислоты и индикана.

Значения плотности мочи (при проведении пробы на концентрирование): норма – больше 1025, изостенурия – 1010, гипостенурия – меньше 1025, астенурия – ниже 1001; максимальный осмолитет (мосмоль/кг): норма – больше 1100, гипостенурия – меньше 850, изостенурия – 300, астенурия – менее 50.

Проба с фенолрот

1. Провоцируют усиленный диурез приемом 1 л чая. После опорожнения мочевого пузыря вводят в вену 6 мг фенолрот, через 15 мин опорожняют мочевой пузырь и измеряют фенолрот (интенсивность свечения при 560 нм), выражая полученное количество в процентах к введенному. Норма – 35-45%, (2,1-2,7 мг/15 мин).
2. Внутривенно вводят 60 мг фенолрот, через 60 мин фотометрически определяют концентрацию красителя в сыворотке. Норма – 1,32 мг/л, у пациентов старше 60 лет цифра несколько выше.

Выведение фенолрот замедляется при почечной, сердечной недостаточности, шоке, а также на фоне рентгеноконтрастных веществ. Повышенное выведение

наблюдается при гипопротеемии (фенолрот в плазме связывается альбумином) и при даче сульфаниламидных препаратов.

Исследование клиренса

Клиренс – коэффициент очищения плазмы крови от какого-либо вещества, отнесенный к стандартной площади (1,73 м²), – рассчитывается по формуле $CV/P \times 1,73$, где С – клиренс данного вещества, V – его концентрация в моче исследуемого, P – концентрация данного вещества в плазме, 1,73 – поверхность тела, м².

Клиренс тех или иных соединений – лучший способ диагностики или контроля за течением заболевания почек.

1. Клиренс инулина. Нормальные значения: у мужчин выведение – 124 ± 20 мл/мин на 1,73 м², у женщин – 110 ± 15 мл/мин на 1,73 м². У детей значения несколько ниже.
2. Клиренс креатинина устанавливается определением содержания в сыворотке крови и суммарной моче (за 24, 12 и 6 ч). Нормальное значение – 90-130 мл/мин на 1,73 м².

Клиренс креатинина при нормальной функции почек близок к значениям клиренса инулина. Высокие значения креатининового клиренса наблюдаются при нефротическом синдроме или при почечной недостаточности.

3. Клиренс парааминогиппурата (ПАГ). ПАГ и другие производные гиппуровой кислоты при однократном введении извлекаются из плазмы полностью за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Клиренс этих соединений свидетельствует об эффективности ренального плазмотока. С помощью гематокрита может быть оценена и эффективность ренального кровотока, она определяется по формуле: $(V \times B/P) \times \{(1 - \text{гематокрит})\}$.

Нормальные значения: женщины 590 ± 153 мл/мин на 1,73, мужчины 654 ± 153 мл/мин на 1,73 м².

Оценка: уменьшение клиренса ПАГ может быть следствием нарушения клубочковой фильтрации или почечного кровотока, связанных с нарушением почечной паренхимы или с сужением почечных сосудов.

При тубулопатии сниженная элиминация ПАГ из плазмы может создать ложное представление об ограничении почечного кровотока.

Повышенные значения клиренса ПАГ могут наблюдаться при лихорадке, и после введения вазоактивных веществ.

Ig A – нефропатия

В настоящее время IgA нефропатия наиболее часто встречаемая форма первичного идиопатического гломерулонефрита, особенно в Азии и Средиземноморье. Это патология почек иммунокомплексного генеза, при которой в иммунных комплексах, локализующихся преимущественно в мезангии, преобладает или представлен только IgA.

В развитии Ig A – нефропатии играет роль ряд факторов. Наиболее важные из них:

- аномалии IgA с гиперсекрецией его лимфоцитами и эпителиальными клетками и нарушением гликозилирования. Считают, что аномалии гликозилирования IgA помогают содержащим IgA ИК избегать выведения клетками РЭС и способствует отложению их в клубочках;
- иммунная реакция на осевший или собственный антиген мезангия;
- генетическая предрасположенность (чаще болеют молодые мужчины, носители HLA – BW 35);

Воспаление имеет черты II и III типа иммунопатологических реакций.

Иммуногистологическое исследование выявляет гранулярные отложения IgA и C3 – компонента комплемента. В сыворотке крови и слюне больных определяется повышенный уровень IgA и комплексов IgA – фибронектин.

Быстропрогрессирующий гломерулонефрит (БПГН)

Подострый ГН – неуклонно, довольно быстро прогрессирующий, резистентный к обычной терапии почечной недостаточности с исходом в терминальную уремию в течение нескольких недель или месяцев.

БПГН может быть инициирован инфекцией, вторичные формы характерны для системных заболеваний: СКВ, криоглобулинемии, ревматоидного артрита, некротизирующих васкулитов, синдрома Гудпасчера и др. У ряда больных этиологический фактор выявить не удастся.

В патогенезе наиболее значимы аутоиммунные процессы.

1. Аутоиммунное поражение, при котором синтезируются высокоафинные к базальной мембране аутоантитела. Их находят в биоптате линейно вдоль базальной мембраны (БПГН I типа).
2. Образование крупных иммунных комплексов с избытком комплемента и развитием мембранозно-пролиферативного ГН (БПГН II типа, болезнь плотных депозитов).
3. Развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) к антигенам мембраны с цитотоксическими лимфоцитами.

Установлена предрасположенность к БПГН лиц с HLA DR2, BW 44, SCO, GL 02. Чаще заболевают мужчины молодого и среднего возраста.

Гломерулонефриты

В настоящее время в развитии и прогрессировании гломерулярных и туболоинтерстициальных нефропатий придают значение трем основным механизмам: иммунным, гемодинамическим и метаболическим. Однако наибольшее значение имеет первый из этих факторов, в связи с чем их называют иммунными болезнями почек (ИБП).

Как и большинство иммунологически опосредованных болезней, ИБП – результат воспалительной реакции на антигены, приводящей к повреждению ткани.

Антигены, антитела к которым формируют иммунное воспаление, по первичному происхождению, могут быть почечными (источник сама почка) и непочечными (источник вне почки), эндогенными (собственными, нормальной составной частью данного организма) и экзогенными (чужеродными, которых в норме в тканях организма нет).

В ткани почек из эндогенных антигенов выявляются антитела к ДНК, РНК, тироглобулину, микросомному антигену, к антигену канальцев почек, опухолевым антигенам, к эритроцитам. Из экзогенных антигенов следует отметить вирусы (гепатита В, кори, Эпштейна-Барр, Коксаки, онкорна – вирусы), бактерии (стрепто-, энтеро-, пневмо- и стафилококки, коринебактерии, клебсиеллы, сальмонеллы, трепонемы, микоплазмы, иерсинии), грибы (кандида), чужеродные белки (сыво-

ротки и вакцины, в том числе используемые в профилактических целях),

Патологические процессы, связанные с иммунным воспалением почечной ткани, могут быть или отдельными нозологическими единицами, или частью иммунной патологии, например васкулитов, аутоиммунных болезней. В последнем случае патология почек, как правило, определяет тяжесть и исход аутоиммунного заболевания.

Гистологическое повреждение при ИБП и клинические проявления (включая гематурию, протеинурию, и нарушение функции почек) зависят от локализации антигена, типа и интенсивности иммунного ответа.

Чтобы запустить развитие ИБП, непочечные антигены (с антителами или без них) должны в конечном итоге оказаться в одном или более из четырех главных мест:

- в мезангии клубочка;
- на субэндотелиальной стороне базальной мембраны;
- в самой базальной мембране или на субэпителиальной стороне мембраны.

При почечной патологии преобладает иммунокомплексный механизм повреждения тканей, хотя с той или иной частотой имеют место практически все четыре классических типа иммунопатологических реакций.

Реакции I типа (анафилактические, немедленные) – IgE и IgG4 – обусловленные ИБП встречаются достаточно редко. Это результат взаимодействия IgE на базофилах и тучных клетках со специфическим антигеном, которое ведет к высвобождению вазоактивных медиаторов. Эти медиаторы могут вызвать спазм сосудов, синтез простагландинов, свертывание крови при участии тромбоцитов, тромбоз и отложение фибрина. Такие реакции наблюдаются у больных с нефротическим синдромом при поллинозах, бронхиальной астме, лекарственной или пищевой аллергии как осложнение аллергоза. Подобные причины развития острой почечной недостаточности отмечаются при лечении препаратами пенициллинового ряда (особенно метициллина), рифадином и сульфаниламидами, а так же в механизмах формирования интерстициального нефрита при скарлатине, кори, паротите. Для этого заболевания характерны эозинофилия, эозинофильная инфильтрация почек, отложения IgE, благоприятная реакция на кортикостероиды и часто быстрое улучшение состояния после отмены лекарств, вызвавших нефропатию. В диагностике таких форм патологии принципиальная роль принадлежит радиоиммунному или иммуноферментному определению уровня специфического IgE или IgG4.

Реакции II типа – цитотоксические ИБП, опосредованные антителами, развиваются в результате фиксации цитотоксических антител в ткани почек с последующей активацией системы комплемента и распространением иммунного воспалительного повреждения. Данная реакция обусловлена преимущественно аутоанти-

генами почек – гломерулярной и канальцевой базальных мембран, а так же чужеродными HLA - антигенами I класса. Антитела при цитотоксических ИБП откладываются линейно и равномерно в соответствии с расположением почечных антигенов – мишеней, что приводит к повреждению ткани в результате локальной активации комплемента.

Хотя повреждения этого типа составляют лишь около 5% всех иммунокомплексных ИБП, они лучше всего изучены, например, при гломерулонефрите, характерном для синдрома Гудпасчера. Провоцирующие механизмы при ИБП II типа в точности не известны, но показана генетическая предрасположенность лиц, имеющих HLA-DR2.

Реакции III типа обуславливают иммунокомплексные болезни почек. Они – результат занесения в почечную ткань эндогенных или экзогенных антигенов с одновременным или последующим присоединением специфических антител и образованием комплексов «антиген-антитело» или при активации комплемента «антиген-антитело-комплемент» в мезангии, интерстиции или стенке клубочковых капилляров почки, с образованием характерных грубозернистых «рябых» отложений.

Под влиянием иммунных комплексов ряд белков, составляющих систему комплемента, соединяются между собой и служат медиаторами повреждения почечной ткани (например, хемотаксический фактор (C5, 6, 7), привлекает в область иммунного воспаления фагоцитирующие клетки, выделяющие внутриклеточные ферменты, способные повреждать ткань. Или комплекс C5, 6-9, известный как атакующий мембраны, цитолитический, способен вызвать повреждения стенки клубочковых капилляров и протеинурию). Если комплемент полностью активирован, вплоть до присоединения C9, он может разрушать ткань непосредственно.

В механизме отложения ИК имеет значение их заряд. Стенка капилляров клубочков почек является фильтрационным барьером между кровью и тканью почек, она имеет отрицательный заряд (гломерулярный анион). Заряженные положительно частицы могут пенетрировать гломерулобазильярную мембрану, а заряженные отрицательно с массой более 70000Д из фильтрации «исключаются». Иммунные комплексы, чаще всего, несут именно отрицательный заряд.

Имеют значение также размеры ИК. Иммунные комплексы с низкой молекулярной массой долго остаются циркулирующими в крови, легко выводятся из организма с мочой, не вызывая повреждения сосудистой и клубочковой базальной мембран, крупные – усиленно захватываются фагоцитами, однако иногда этот процесс приводит к выбросу из фагоцитирующих клеток протеолитических ферментов, повреждающих ткани. ИК средних размеров достаточно крупные, но растворимые являются наиболее токсичными, они могут тромбировать капилляры, связываться с комплементом и обуславливать повреждение органов.

Реакции IV типа (гиперчувствительность замедленного типа) характерны для клеточно-опосредованных ИБП. При этом имеет место инфильтрация лимфоцитами, сенсibilизированными к почечным антигенам. Сенсibilизированные лимфоциты могут вызвать повреждение ткани либо непосредственно, либо высвобождая лимфокины, вызывающие локальное воспаление. Примером аутоиммунного клеточно-опосредованного ответа может служить хронический постстрептококковый гломерулонефрит, а сенсibilизацией к чужеродным почечным антигенам – хроническое отторжение почечного трансплантата.

Еще одним механизмом развития ИБП может быть прямая активация комплемента по альтернативному пути без явного участия антигена и антитела. Альтернативный путь активации системы комплемента может запускаться расщеплением C3 под действием пропердина; при этом в реакции участвуют нативный C3 в присутствии ионов Mg^{2+} , а в качестве кофакторов – C3-проактиватор и C3-проактиватор-конвертаза. Нарушение контроля за активацией комплемента связывают с сывороточным белком, способным непосредственно расщеплять C3 до активного C3, который называется C3 – нефритическим фактором и представляет собой термостабильное аутоантитело IgG. Активность нефритического фактора зависит от присутствия ионов Mg^{2+} . Образовавшийся C3 может связываться с фагоцитами мезангия клубочка, что приводит к местному воспалительному процессу. Для такого повреждения почки характерно отложение C3 и пропердина в мезангии и стенке капилляров клубочка (начальные компоненты комплемента и иммуноглобулины обычно не выявляются), что ведет к пролиферации клеточных элементов в нем и утолщению стенки капилляров. Эти изменения характерны для мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита.

Альтернативный путь активации комплемента компенсирует недостаточную активность системы при наследственных дефектах синтеза определенных компонентов. Поражение почек отмечено при следующих дефектах в системе комплемента:

- C1-СКВ, фокальный ГН;
- C4-СКВ, ГН;
- C2-СКВ, МПГН.

По современным представлениям ИБП не могут рассматриваться только как антительная и/или иммунокомплексная патология, так как ИК образуется на завершающем этапе иммунокомплексного процесса. За последние 10 лет стало очевидно, что первичным иммунным механизмом их развития является поражение системы лимфопоеза и прежде всего генетическая неполноценность Т-клеточного звена иммунитета, что, в конечном итоге, приводит к нарушению процессов регенерации отдельных частей нефрона с дальнейшим изменением их антигенной структуры и образованием ИК.

Иммунные комплексы локализуются на пораженных участках базальной мембраны с последующим их фа-

гоцитозом подоцитами, нейтрофилами и макрофагами. При разрушении некоторых из этих клеток выделяются лизосомальные ферменты, в результате чего БМ повреждается еще больше. К этому предрасполагает и низкое содержание Т-лимфоцитов, обладающих трофической функцией, что делает процесс необратимым.

Состояние иммунной системы при гломерулярной патологии характеризуется высокой разбалансированностью ее звеньев, формируется дисбаланс, выражающийся дефицитом Т-лимфоцитов и избыточной стимуляции В-звена иммунитета с повышением продукции иммуноглобулинов классов А, М, G.

Прогрессирование почечной патологии и склерозирование клубочков связано с вовлечением в процесс цитокинов.

Острый гломерулонефрит (ОГН)

ОГН – развивается через 1-3 недели и больше после воздействия инфекционного фактора, чаще всего нефритогенных штаммов β -гемолитического стрептококка группы А (ангины, тонзиллиты, инфекции верхних дыхательных путей, кожи, скарлатина), реже других бактерий, вирусов, сыворонок. К числу этнологических факторов относится охлаждение организма во влажной среде («окопный» нефрит), которое вызывает рефлекторное расстройство кровоснабжения почек и влияет на течение иммунологических реакций. В течение довольно длительного латентного периода изменяется реактивность организма.

Ведущим иммунопатологическим механизмом ОГН в настоящее время считают образование либо в крови, либо в почках иммунных комплексов (иммунопатологические реакции II и III типов). Комплексы антиген-антитело, взаимодействуя с комплементом, откладываются на поверхности базальной мембраны преимущественно капилляров клубочков. Активированный иммунными комплексами комплемент, обладая хемотаксической активностью, привлекает в очаг поражения нейтрофилы. Освобождающиеся из лизосом фагоцитов энзимы повреждают эндотелиальный покров. Развивается воспалительная реакция – генерализованный васкулит с поражением главным образом почек. Доказано участие в повреждении почечной ткани провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ФНО, ИЛ-6, ИЛ-8.

Для стрептококкового ОГН характерно увеличение в крови антител к стрептолизину О (О-антистрептолизины), никотинамидадениннуклеотидазе (анти-NAДаза) или дезоксирибонуклеазе В (анти-DНаза В) стрептококков. В острый период ГН в крови падает содержание комплемента и IgG, увеличивается количество ЦИК.

Определенную роль в развитии заболевания имеют генетические факторы предрасположенности к ОГН носители HLA-антигена, B12, DRW6, DRW4.

Хронический гломерулонефрит (ХГН)

В патогенезе хронического гломерулонефрита несомненна роль иммунопатологических процессов.

Под воздействием этиологического фактора, который не всегда удается установить, у лиц с измененной реактивностью, а также нередко генетической предрасположенностью, образуются антитела к базальной мембране клубочка или отложения на ней образовавшихся и фильтрующихся ЦИК (иммунопатологические реакции II и III типа). Нарушается микроциркуляция в капиллярах клубочков, возникают микротромбозы и микронекрозы капилляров. В ответ на это запускается цепь воспалительных реакций с активацией клеточных тканевых реакций с участием нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов (реакции IV типа) и гуморальных факторов, в том числе, цитокинов (ФНО-2, ИФН, ИЛ-1 и 6).

Развитие хронического прогрессирующего течения заболевания обусловлено также аутоиммунными реакциями.

В развитии хронической почечной недостаточности (ХПН) и ее исходах также значима роль иммунной системы. При ХПН наблюдается лимфоцитопения, нарушение функциональной активности тимусзависимых и тимуснезависимых лимфоцитов. Снижение клеточного и гуморального иммунитета у больных с почечной недостаточностью значительно повышает восприимчивость организма к бактериальным инфекциям. Одной из наиболее частых причин гибели больных с ХПН в поздних стадиях являются гнойно-септические осложнения.

Нефротический синдром (МИНС)

Нефротический синдром гетерогенен по иммунопатогенезу. В начале заболевания МИНС при биопсии и микроскопии находят минимальные изменения дистрофического характера, которые связывают с биохимическим дефектом, или дизэмбриогенезом подоцитов. Иммунообусловленный характер поражения отрицается, так как в почках не находят отложений комплексов, иммуноглобулинов и электронно-плотных депозитов.

У части больных (около 15% от общего числа), вероятно, имеет место атопический генез («астма» нефрона) – иммунопатологические реакции I типа. Это подтверждается генетической предрасположенностью – наличием маркеров наследственной атопии (B_8 , B_{12} , DR_7), высокой частотой аллергических заболеваний и пищевой аллергии в прошлом и высоким уровнем IgE.

Ряд авторов считают, что в основе патогенеза НС лежит дисфункция в системе Т-клеточного иммунитета и интерлейкина 2.

У больных с нефротическим синдромом при быстропрогрессирующем гломерулонефрите, других вариантах гломерулонефрита, поражение почек имеет иммунологический генез и обусловлено иммунными комплексами больших размеров с избытком антигена или комплексов (реакции II и III типов), а так же развитием ГЗТ к разным антигенам клубочков и части канальцев на фоне Т-клеточного дефицита (реакции IV типа).

Вследствие вышеперечисленных иммунных нарушений поражается базальная мембрана капилляров клубоч-

ков, увеличивается ее проницаемость для белков плазмы, одновременно снижается способность эпителия канальцев реабсорбировать белок. Это приводит к выраженной протеинурии (потеря белка с мочой), которая до определенного момента компенсируется усилением его синтеза в печени. Когда этот процесс срывается, развивается гипопроteinемия, снижается онкотическое давление, что приводит к развитию нефротических отеков. Кроме этого, за счет снижения липолитической активности плазмы повышается уровень липидов крови (фосфолипидов, триглицеридов, холестерина). При нефротическом синдроме возникает также гиперкоагуляция крови, повышается содержание фибриногена и протромбина.

Пиелонефрит: острый и хронический

В патогенезе пиелонефрита наряду с нарушениями уродинамики (везикуло-уретральный рефлюкс), наследственными факторами (аномалии обмена и фетопатии) и предшествующим поражением интерстициальной ткани вследствие метаболической нефропатии, злоупотребления лекарствами и др., важная роль принадлежит инфекции (бактериурии). Как и любой инфекционный процесс, пиелонефрит развивается при определенных взаимоотношениях макро- и микроорганизма, которые в значительной степени определяются состоянием иммунитета. Бактериями, вызывающими пиелонефрит, являются как правило, комменсалы кишечника – кишечная палочка, протей особых уропатогенных разновидностей, энтерококки, клебсиелла, реже золотистый стафилококк, палочка синего гноя.

Вышеперечисленные возбудители обладают механизмами, способствующими развитию воспаления и препятствующими действию защитных факторов:

- наличие К-антигена, ассоциируется с резистентностью к фагоцитозу и препятствует деструкции микробов комплексов;
- О-антигены, являющиеся бактериальными липополисахаридами, определяют эндотоксический эффект, а также усугубляют местное воспаление;
- феномен бактериальной мимикрии (наличие у аутофлоры гетероантигенов, сходных с антигенами организма) позволяет бактериям ускользать от иммунологического надзора и длительно персистировать в тканях, поддерживая вялотекущий воспалительный процесс. Описан феномен мимикрии антигенов *E. coli* и АВО эритроцитов, которым объясняют различия в течении пиелонефрита у людей с различными группами крови: оно мягче у больных с группой крови О по сравнению с обладателями групп крови В и А;
- ряд возбудителей (*E. coli*, уреаплазмы) на фоне лечения могут трансформироваться в L- или другие безоболочечные формы, устойчивые к иммунному и антибактериальному воздействию, а при снижении иммунитета риверсироваться в исходные, вызывая обострения воспалительного процесса.

Особенностями микробов, обуславливающих инфекцию верхних мочевыводящих путей, являются резистентность к бактерицидному действию сыворотки крови, образование сидерофагов и общие антигенные детерминанты с почечной тканью, что обеспечивает длительное персистирование бактериального антигена в структурах органа. По мере увеличения длительности заболевания способность уклонения микроорганизмов от воздействия иммунитета усиливается – при остром пиелонефрите у 90% больных в моче выявляются бактерии, покрытые антителами, тогда как при хроническом пиелонефрите – лишь у 10%. Все вышеперечисленное позволяет создать плацдарм для внутрипочечного расселения бактерий.

Бактериурия является следствием острого или хронического очага инфекции преимущественно в ЖКТ или наружных гениталиях, а также прорыва бактерий через мезентериальные лимфоузлы. Причиной развития хронического пиелонефрита могут стать и такие очаги инфекции, как хронический тонзиллит, холецистит, остеомиелит, фурункулез. Бактериальная инвазия почечной ткани вызывает миграцию в очаг воспаления гранулоцитов, макрофагов и других иммунокомпетентных клеток, которые, с одной стороны, усиливают антибактериальную защиту (например, Мф производят фермент ацилоксиацилгидролазу, способную нейтрализовать действие микробного ЛПС, усиливают фагоцитоз), а с другой, продуцируя цитокины и другие биологически активные вещества, могут вызывать деструкцию почечной ткани.

В эксперименте показано, что разрушение паренхимы почек на 90% обусловлено цитокинами. Особое значение в последующем формировании склеротических изменений в почке имеет усиление продукции макрофагами ИЛ-6 и 8. Прослеживается также следующая закономерность интерлейкинообразующих механизмов: подавление синтеза ИЛ-1 → дефицит функции и количества Т-хелперов → снижение образования ИЛ-2. Участие иммунных механизмов в патогенезе пиелонефрита подтверждается также наличием в моче иммунных комплексов, содержащих антитела к возбудителю. Вследствие рефлюкса в почечную ткань попадают не просто инфицированная моча, а моча, содержащая иммунные комплексы. Развивается воспалительный процесс иммунной природы. Таким образом, в развитии

воспалительной реакции при ПЕН в деструкции ткани принимают участие клеточные факторы, цитокины и иммунные комплексы.

Развитию пиелонефрита способствуют нарушение реактивности организма, заболевания, снижающие иммунитет – хронический алкоголизм, возрастной иммунодефицит, наследственные дефекты иммунитета.

При обострении хронического пиелонефрита наиболее закономерно отмечается снижение фагоцитарной активности нейтрофилов и завершенности фагоцитоза, а также дефицит общего количества Т-лимфоцитов, при увеличении Т-супрессоров/цитотоксических клеток. Имеет место корреляция между повышенным уровнем ЦИК и сывороточными IgA.

В ряде исследований показана генетическая обусловленность пиелонефрита. Развитие болезни ассоциируется с наличием антигенов HLA – A₁, A₃ и B₁₇, B₃₅.

Таким образом, заболевание реализуется вследствие сочетанного воздействия неспецифических (нарушение уродинамики) и инфекционных факторов, а также включения иммунных механизмов на фоне генетической предрасположенности.

Хронический тубулоинтерстициальный нефрит

При этой патологии генерализованные или локальные изменения в тубулоинтерстициальной области преобладают над гломерулярными или сосудистыми поражениями. Заболевание имеет несколько причин. Обструкция мочевыводящих путей и рефлюкс, вызывающие ТИН, как правило, связаны с инфекционным компонентом. Этиологическими факторами могут быть лекарства, литий, НПВС, радиация, мочевиная кислота.

Эта довольно редкая форма патологии возникает в результате иммунопатологического воздействия аутоантител IgG против антигенов тубулярной базальной мембраны. Наблюдается образование иммунных комплексов и Т-клеточная цитотоксическая реакция (II, III и IV типов).

У части больных выявляют атопию – высокий уровень в крови IgE, отложения его в периваскулярных инфильтратах в интерстиции.

Предрасполагающими факторами к развитию ТИН могут быть наследственные и приобретенные дефекты фагоцитарного звена.

Определение

Острый гломерулонефрит (ОГН) – острое иммуновоспалительное заболевание почек с поражением клубочков и в меньшей степени канальцев и интерстициальной ткани.

Эпидемиология

Болеют преимущественно лица молодого возраста, особенно дети старше 2 лет и подростки, чаще мужского пола.

Этиология

ОГН развивается через 6-20 дней после перенесенной инфекции, обычно стрептококковой (ангина, тонзиллит, пиодермит и др.). Наиболее нефритогенным является β -гемолитический стрептококк группы А (особенно 12 и 49-й штаммы). Заболевание может развиваться и после других инфекций – бактериальных, вирусных, паразитарных, а также антигенных воздействий (сыворотки, вакцины и др.).

Патогенез

В патогенезе ОГН основную роль играют иммунные сдвиги – образование ЦИК с их отложением на базальной мембране клубочков с последующей индукцией иммунного воспаления клубочков.

Классификация

1. ОГН циклический (бурный) заканчивается, как правило, выздоровлением.
2. ОГН затянувшегося течения с нефротическим синдромом (переходит в хроническую почечную недостаточность).
3. ОГН латентный.

Клиническая картина

ОГН характеризуется гематурией, протеинурией, наличием в моче эритроцитарных цилиндров и клинически проявляется отеками, артериальной гипертензией и нарушением функции почек.

Отеки – основной и наиболее частый признак ОГН. Локализуются прежде всего на лице, быстро нарастают с накоплением жидкости и обуславливают заметную

прибавку в весе за короткое время. В отличие от отеков при нефротическом синдроме, при остронефритических отеках задержка воды и NaCl сочетается с гиперволемией и брадикардией. Остронефритические отеки вместе с бледностью кожных покровов создают характерный внешний вид больного.

Артериальная гипертензия при ОГН развивается вследствие задержки NaCl и воды с последующей гиперволемией (повышение ОЦК), гипергидратацией и повышением сердечного выброса. Гиперволемия и АГ ведут к увеличению размеров сердца за счет расширения его полостей и/или гидроперикардита.

Характерна брадикардия, возможен ритм галопа. Могут наблюдаться типичные приступы удушья, сердечной астмы, отека легких, причина которого лежит в острой гиперволемии (гиперволемическая недостаточность кровообращения).

Макрогематурия наблюдается у половины больных ОГН, у остальных наблюдается микрогематурия (эритроциты обнаруживаются при микроскопическом исследовании мочи).

Протеинурия чаще умеренная, у 10-15% больных протеинурия превышает 3 г/сут и приводит к развитию нефротического синдрома.

Лейкоцитурия и цилиндрурия наблюдаются редко. У большинства больных на высоте заболевания наблюдается умеренная азотемия, у всех больных снижена клубочковая фильтрация, при тяжелом течении может развиваться острая почечная недостаточность и анурия с высокой азотемией и гиперкалиемией.

Повышение титров антистрептококковых антител наблюдается в первые дни болезни. Увеличение СОЭ, диспротеинемия (гипер- α_2 - и γ -глобулинемия), снижение уровня комплемента и его C_3 -фракции.

Осложнения

- Острая почечная недостаточность.
- Остронефритическая эклампсия (резкое повышение АД, головная боль, затем потеря сознания, тонические и клонические судороги).
- Острая сердечная недостаточность (острая гиперволемическая недостаточность кровообращения с развитием отека легких).

Лечение

Лечение острого (постстрептококкового) гломерулонефрита (ОПСГН) включает в себя воздействия на этиологический фактор (стрептококковую инфекцию), на основные клинические проявления остронефритического синдрома (отеки и артериальную гипертензию), и главное – на потенциально летальные осложнения болезни (острую почечную недостаточность, гиперкалиемию, эклампсию, отек легких).

Учитывая наличие связи развившегося острого нефрита со *стрептококковой инфекцией*, целесообразно назначить в первые дни болезни антибиотик из группы пенициллинов (например, феноксиметилпенициллин – 125 мг каждые 6 часов в течение 7-10 дней) или при аллергии к ним – эритромицин (250 мг каждые 6 часов, 7-10 дней). Такая терапия прежде всего показана, если болезнь развивается после перенесенного фарингита, тонзиллита, поражения кожи, особенно при положительных результатах посевов с кожи, зева, а также при высоких титрах антистрептококковых антител в крови. Длительная настойчивая антибактериальная терапия необходима при развитии острого нефрита в рамках сепсиса, в том числе септического эндокардита.

Режим и диета. Рекомендации соблюдения в первые 3-4 недели болезни строгого постельного режима сохраняют свое значение при наличии больших отеков, макрогематурии, высокой гипертензии и сердечной недостаточности.

В острый период болезни, особенно при выраженных признаках нефрита (бурном начале с отеками, олигурией и артериальной гипертензией), необходимо резко ограничить потребление натрия (до 1-2 г/день) и воды. В первые 24 часа рекомендуют полностью прекратить прием жидкости, что само по себе может привести к уменьшению отеков. В дальнейшем прием жидкости не должен превышать ее выделения. Ограничение натрия и воды снижает объем внеклеточной жидкости, что способствует лечению артериальной гипертензии. При значительном снижении КФ, олигурии желательно ограничить прием белка (до 0,5 г/кг/день).

Лечение отеков. Из-за первичной задержки жидкости, лежащей в основе развития отеков при ОПСГН, основное условие лечения – ограничение натрия и воды. Особую роль играют диуретики – гипотиазид по 50-100 мг/сут (неэффективен при значительном снижении КФ) или фуросемид по 80-120 мг/сут (эффективен и при сниженной КФ). Спиронолактон и триамтерен не применяют из-за угрозы развития гиперкалиемии.

Диуретики, как компонент гипотензивной терапии, снижают потребность в других гипотензивных препаратах.

Отек легких, осложняющий течение остронефритического синдрома, – обычно следствие гиперволемии, обусловленной задержкой натрия и воды, а не сердечной недостаточностью. Дигиталис в этом случае неэффективен и может вызвать интоксикацию. Лечение включает в себя ограничение натрия и воды, сильные петлевые диуретики, морфин и кислород.

Лечение артериальной гипертензии. Контроль умеренной артериальной гипертензии (диастолическое АД < 100 мм рт. ст.) обычно достигается диетой с ограничением натрия и воды, постельным режимом и применением диуретиков (фуросемид).

При более выраженной и стойкой гипертензии необходимо добавление других препаратов. Предпочтение отдается вазодилаторам – блокаторам кальциевых каналов (нифедипин по 10 мг повторно в течение суток), ингибиторам АПФ (применяются с осторожностью из-за риска гиперкалиемии).

Гипертоническая энцефалопатия (некупируемые головная боль, тошнота, рвота) вследствие отека мозга требует срочных мероприятий – фуросемид в больших дозах, в/в гидралазин, нитропруссид натрия, диазоксид. При развитии судорожного синдрома – парентеральное введение седуксена (в отличие от других противосудорожных препаратов метаболизируется в печени и не выводится почками), при необходимости – интубация.

Острая почечная недостаточность. Длительная олигурия при ОПСГН встречается у 5-10% больных. Лечение в этих случаях требует резкого ограничения натрия и воды, калия и белка в диете. При нарастающих азотемии и гиперкалиемии показан гемодиализ.

Умеренная гиперкалиемия при ОПСГН наблюдается часто, тяжелая гиперкалиемия требует экстренных мероприятий – больших доз фуросемида для стимуляции калийуреза, в/в введения инсулина, глюкозы, кальция и бикарбоната натрия. При развитии жизненно опасной гиперкалиемии – срочное проведение гемодиализа.

Иммунодепрессивная терапия

Больным с присоединившимся и длительно сохраняющимся НС (более 2 недель), повышением уровня креатинина, который не имеет тенденции к дальнейшему нарастанию, но и не возвращается к норме, в случае невозможности проведения биопсии почки показано назначение преднизолона (1 мг/кг). Противопоказаны НСПП, цитостатики.

Больным с быстро прогрессирующей почечной недостаточностью показана биопсия почки. Если обнаруживаются полулуния, рекомендуется короткий курс пульс-терапии метилпреднизолоном (500-1000 мг в/в ежедневно в течение 3-5 дней).

Определение

ХГН – группа морфологически разнородных иммуновоспалительных заболеваний с преимущественным поражением клубочков, а также с вовлечением канальцев и межуточной (интерстициальной) ткани.

Эпидемиология

Развивается у 10-20% больных как исход ОГН. У 80-90% больных наблюдается медленное, часто незаметное начало. Заболевают чаще мужчины в возрасте до 40 лет.

Этиология

I группа факторов – инфекции:

- бактериальные – β -гемолитический стрептококк (его роль в развитии ХГН менее очевидна, чем при ОГН), стафилококк, туберкулез, малярия, сифилис;
- вирусные – гепатит В, гепатит С, цитомегаловирус, ВИЧ.

II группа факторов – эндогенные: опухоли (паранеопластический синдром), диффузные заболевания соединительной ткани, системные васкулиты.

III группа факторов – экзогенные: алкоголь, лекарства (золото, Д-пеницилламин), наркотики, органические растворители, ртуть.

Патогенез

1. Иммунные механизмы. Иммунный ответ на воздействие антигена ведет к формированию эффекторных механизмов – выработке антител с образованием иммунных комплексов или активацией реакций клеточного иммунитета, или обоих механизмов одновременно. В настоящее время доказано, что клеточная иммунная система также может вызывать гломерулярные повреждения. Необходимо подчеркнуть, что деление на гуморальные и клеточные механизмы повреждения является в определенной степени условным, так как клеточные и гуморальные иммунные механизмы часто взаимодействуют между собой.

Эффекторные реакции гуморального и/или клеточного иммунитета вызывают иммунное воспаление, которое приводит к повреждению почечной ткани и проявляется активацией гуморальных систем воспаления (комplement, свертывающая система, кининовая система) и привлечением в очаг повреждения в клубочках клеток воспаления (моноцитов-макрофагов, нейтрофилов, тромбоцитов и др.). Активированные клетки выделяют повреждающие факторы – активные кислородные радикалы, прокоагулянты, протеазы, биоактивные липиды (фактор активации тромбоцитов, эйкозаноиды), вазоактивные субстанции (эндотелин и эндотелиальный фактор релаксации), а также цитокины (ИЛ-1, фактор некроза опухоли и др.). Все эти повреждающие факторы стимулируют пролиферацию собственных клеток почечных клубочков (мезангиальных, эндотелиальных, эпителиальных).

Активированные клетки почечных клубочков (мезангиальные и подоциты) одновременно с пролиферацией усиливают синтез внеклеточного матрикса, избыточное накопление которого – склероз – является морфологическим субстратом прогрессирующей потери почечной функции, развития хронической почечной недостаточности.

2. Неиммунные механизмы. Среди неиммунных механизмов прогрессирования клубочковых поражений, в первую очередь, выделяют гемодинамические и метаболические.

К гемодинамическим нарушениям относят системную и внутриклубочковую гипертензию. При ГН клубочки, сохранившиеся после начального повреждения, подвергаются адаптивным изменениям для компенсации потери функционирующей почечной массы. Эти изменения характеризуются, в первую очередь, повышением функции сохранившихся клубочков, их повышенной перфузией – гиперфльтрацией, ведущей к внутриклубочковой гипертензии.

Длительно существующая внутриклубочковая гипертензия приводит к нарушению порозности базальной мембраны клубочков, что делает их проницаемыми для макромолекул белков, липидов и других компонентов плазмы. Проникая через поры (фенестры) в эн-

дотелий, макромолекулы откладываются в мезангии, стимулируя его расширение, пролиферацию мезангиальных клеток и гиперпродукцию мезангиального матрикса, что заканчивается склерозированием клубочка.

Считается, что таким же путем повреждает почки и системная гипертензия. Факт, что системная гипертензия играет роль в повреждении почек и способствует более быстрому прогрессированию ГН, известен давно. Повреждение почек ранее объясняли развитием ишемии клубочков вследствие сужения просвета прегломерулярных артерий и артериол, ведущего к уменьшению почечного кровотока. Однако дальнейшие исследования показали, что гломерулосклероз при системной гипертензии может развиваться и в отсутствие атеросклеротического поражения сосудов, и что во многих случаях именно гломерулярная капиллярная гиперперфузия и гиперфльтрация вызывают повреждение клубочков.

В развитии внутрипочечной гипертензии основную роль отводят активации системной и, особенно, локально-почечной ренин-ангиотензиновой системы, влияющей на соотношение тонуса почечных артериол. В норме просвет афферентной артериолы в два раза шире просвета эфферентной артериолы. Спазм эфферентной артериолы, определяющий увеличение градиента почечного транскапиллярного давления, происходит под влиянием локально-почечного ангиотензина-II, который является и мощным фактором роста. Непосредственно действуя на почечные структуры, он вызывает пролиферацию мезангиальных клеток, гипертрофию клеток почечных канальцев и стимулирует секрецию мезангиальными и канальцевыми клетками коллагена I и 4-го типов, что способствует склерозированию органа. Доказана роль локально-почечного ангиотензина-II в развитии и увеличении протеинурии: прямо действуя на структуры клубочкового фильтра, ангиотензин-II увеличивает его проницаемость для белков и макромолекул. В связи с этим ингибция ангиотензин-превращающего фермента потенциально защищает почку.

3. Метаболические нарушения. Последние два десятилетия привлекла к себе внимание роль липидов в прогрессировании поражения почек. При хроническом ГН липидные сдвиги характеризуются увеличением содержания триглицеридов, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), апопротеина В, неэстерифицированных жирных кислот, а также увеличением коэффициента атерогенности. Эти сдвиги более выражены при нефротическом синдроме (НС) и у больных с артериальной гипертензией (АГ). Нефротическую гиперлипидемию усугубляют персистирующее течение НС и терапия глюкокортикостероидами (ГК). Более выражены липидные нарушения при минимальных изменениях (МИ), фокально-сегментарном гломерулосклерозе (ФСГС) и мембранозном гломерулонефрите (МГН).

Пусковым моментом развития гиперлипидемии считается снижение онкотического давления и вязкости плазмы. Механизм увеличения синтеза холестерина в печени, вероятнее всего, реализуется посредством увеличения активности гидроксиметил-глутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы, участвующей в этом процессе. По мнению G. Kaysen, для развития нефротической гиперлипидемии имеет значение потеря с мочой липорегуляторных веществ.

В 1982 г. J. S. Moorhead и др. выдвинули теорию о нефротоксическом действии липидов. По современным представлениям, ведущим фактором повреждающего действия липидов на почки является обусловленное гиперлипидемией отложение липидов в структурах почки. Особое значение придается отложению в почках ЛПНП и аполипопротеинов В и Е, часто обнаруживаемых при нефропатиях. Так же, как и пенистые клетки, основной причиной образования которых считается нефротическая гиперхолестеринемия, депозиты аполипопротеинов являются маркерами липоидоза почечной ткани. Внутриклубочковые пенистые клетки появляются в результате захвата ЛПНП мезангиальными клетками или макрофагами моноцитарного происхождения. Интерстициальные пенистые клетки могут образовываться из эпителия канальцев путем захвата избытка фильтрующихся из крови липидов эпителиальными клетками и проникновения последних в интерстиций, где они фагоцитируются гистиоцитами.

Структурное сходство мезангиальных клеток с гладкомышечными клетками артерий позволяет сблизить гломерулосклероз с атеросклерозом и предположить, что накопление липидов в почечной ткани, как и при атеросклерозе, индуцирует склерозирование.

Ключевым моментом отложения липидов в почках является способность структур клубочка, в первую очередь мезангиальных клеток, связываться с липопротеинами, которые, в свою очередь, влияют на пролиферацию этих клеток. Мезангий клубочков отделен от просвета капилляра фенестрированным эндотелием без базальной мембраны, что позволяет мезангиальным клеткам прямо контактировать с циркулирующими липопротеинами. ЛПНП индуцируют пролиферацию мезангиальных клеток, могут способствовать гломерулосклерозу, изменяя оборот мезангиального матрикса. Наконец, ЛПНП могут быть окислены мезангиальными клетками. Окисление ЛПНП рассматривается как один из основных факторов патогенеза не только атеросклероза, но и липидогенного повреждения почечных клубочков. Так же, как и при атеросклерозе, ЛПНП влияют на сосудистый тонус.

4. Склероз является морфологическим субстратом прогрессирующей потери почечной функции и развития хронической почечной недостаточности. Это патогенетически финальный этап иммуновоспалительных реакций, поддержанных гемодинамическими и метаболическими расстройствами, в результа-

те которых активированные клетки почечных клубочков (мезангиальные и подоциты) усиливают синтез внеклеточного матрикса, избыточное накопление которого и приводит к склерозу.

Классификация

1. Клиническая классификация:
 - 1.1. Латентный.
 - 1.2. Гематурический.
 - 1.3. Нефротический.
 - 1.4. Гипертонический.
 - 1.5. Смешанный.
2. Морфологическая классификация:
 - 2.1. Минимальные изменения клубочков.
 - 2.2. Фокально-сегментарный гломерулярный склероз (гиалиноз).
 - 2.3. Мембранозный ГН (мембранозная нефропатия).
 - 2.4. Мезангиопролиферативный ГН.
 - 2.5. Мезангиокапиллярный (мембранопротиперативный) ГН.
 - 2.6. Фибропластический ГН.

Клиническая картина

Латентный гломерулонефрит – самая частая форма ХГН. Проявляется лишь изменениями мочи (умеренная протеинурия, небольшая эритроцитурия), иногда незначительным повышением АД. Течение медленно прогрессирующее, прогноз хуже при сочетании протеинурии с гематурией. 10-летняя выживаемость больных – 85-90%.

Гематурический вариант – относительно редкий, составляет 6-10% случаев ХГН. Проявляется постоянной гематурией, иногда с эпизодами макрогематурии. Как самостоятельную, четко отграниченную форму выделяют гематурический гломерулонефрит с отложением в клубочках IgA, так называемую IgA-нефропатию (болезнь Берже), возникающую чаще у молодых мужчин; протекает после респираторных инфекций, обычно с редким развитием ХПН.

Нефротический гломерулонефрит встречается у 20% больных ХГН, протекает с выраженной протеинурией, снижением диуреза, упорными отеками, гипоальбуминемией, гипер- α_2 -глобулинемией, гиперхолестеринемией. Течение – умеренно прогрессирующее (морфологически чаще мембранозный или мезангиопролиферативный ХГН), быстро прогрессирующее (морфологически мезангиокапиллярный ХГН, фокально-сегментарный гломерулосклероз, фибропластический ХГН). При развитии ХПН выраженность нефротического синдрома уменьшается, уступая место артериальной гипертензии. Характерны нефротические кризы: внезапно повышается температура тела, появляется рожистоподобная эритема на коже, перитонитоподобные симптомы (симптомы раздражения брюшины), гиповолемический коллапс и флеботромбозы, в том числе тромбозы почечных вен, резко ухудшающие функцию почек, а также кризы внутрисосудистой коагуляции.

Гипертонический вариант – встречается у 20% больных ХГН. Изменения в моче минимальны, протеинурия не превышает 1г/сут, эритроцитурия незначительна. Ведущим является гипертензивный синдром с гипертрофией левого желудочка, изменениями глазного дна. Этот вариант ХГН напоминает латентную форму, так как АГ переносится удовлетворительно на протяжении многих лет (иногда до 30 лет). Поэтому при отсутствии отеков больные долгое время не обращаются к врачу. При этой форме часто встречается левожелудочковая недостаточность с сердечной астмой; ритм галлопа. Течение медленно, неуклонно прогрессирующее с обязательным исходом в ХПН.

Смешанный ХГН характеризуется сочетанием нефротического синдрома с гипертензионным. Это наиболее типичный вариант болезни, так как проявляется основными синдромами ХГН – выраженными отеками типа анасарки, олигоурией, массивной протеинурией, гематурией, высокой гипертензией. Встречается менее чем у 10% больных ХГН. Течение неуклонно прогрессирующее.

Морфологические формы

Минимальные изменения клубочков являются самой частой причиной нефротического синдрома у детей, у мальчиков в 2 раза чаще, чем у девочек; реже (10-20% случаев НС) наблюдаются у взрослых. Так, в наблюдениях А. М. Dovison, Р. А. Johnson (1996) среди 317 больных НС старше 60 лет у 35 (11%) были минимальные изменения клубочков. Морфологическим субстратом МИ являются нарушения структуры и функции подоцитов, выявляемые лишь при электронной микроскопии, приводящие к потере зарядной селективности базальных мембран и к протеинурии. Депозитов иммуноглобулинов в клубочках нет. Заболевание нередко развивается после инфекции верхних дыхательных путей, аллергических реакций, сочетается с atopическими болезнями. Клинически характеризуется персистирующим нефротическим синдромом, в большинстве случаев хорошо отвечающим на терапию кортикостероидами. Наличие гематурии и лейкоцитурии для данной формы не характерно, так же, как и артериальной гипертензии. У части больных процесс трансформируется в ФСГС.

Фокально-сегментарный гломерулярный склероз (ФСГС). Гломерулосклероз начинается в юкстамедуллярных нефронах, в процесс вовлекаются отдельные клубочки (фокальные изменения), в них склерозируются отдельные сегменты сосудистого пучка (сегментарные изменения); остальные клубочки интактны. Изменения внутри клубочка могут располагаться в различных его частях, однако чаще – в области, близко расположенной к хилусу, а также в месте выхода проксимального канальца из Боумановской капсулы. По мере прогрессирования болезни в процесс склерозирования вовлекаются клубочки поверхностных отделов коркового

вещества. В канальцах выявляется жировая и белковая дистрофия эпителия, гиалиновые цилиндры в просвете. Патогномонично образование очагов коллапса и атрофии канальцев; часто интерстициальный фиброз. При электронной микроскопии выявляется диффузная потеря «ножковых» отростков подоцитов. При иммунофлюоресцентном окрашивании в 40% случаев выявляется свечение IgM сегментарного характера.

Как особую форму выделяют идиопатический «коллабирующий» вариант ФСГС, чаще встречающийся у больных черной расы. Похожие гистологические изменения выявляются у пациентов с ВИЧ-инфекцией и у пациентов, употребляющих героин.

ФСГС встречается у 5-20% больных с НС. Страдают как дети, так и взрослые, чаще мужчины – 60%. Клинически проявляется НС (60-70% больных) персистирующей протеинурией, у 1/2 пациентов выявляется АГ, у большинства – гематурия, реже встречается макрогематурия. ФСГС имеет прогрессирующее течение и у 15-20% больных почечная недостаточность выявляется при первом обращении к врачу, у 2/3 пациентов возможно развитие терминальной почечной недостаточности в течение 10-15 лет. У пациентов с персистирующим НС в сочетании с АГ и тромботическими осложнениями возможно и более быстрое прогрессирование почечной недостаточности – «злокачественная» форма ФСГС. Спонтанные ремиссии НС являются исключением и встречаются у 1,5-3,0% больных. Одной из черт ФСГС является его частое развитие в пересаженной почке, заканчивающееся, как правило, потерей трансплантата. Число больных с рецидивом ФСГС при первой трансплантации составляет 50% и 50-60% пациентов теряют пересаженную почку из-за рецидива в течение 2 лет.

Мембранозный гломерулонефрит (МГН) (мембранозная нефропатия) – наиболее частая причина НС (20-40% случаев) у взрослых. Пик распространенности этого варианта нефрита приходится на возраст 30-50 лет, у детей с НС встречается менее чем в 1% случаев. Характеризуется диффузным утолщением стенок капилляров клубочков, связанным с субэпителиальным отложением иммунных комплексов, расщеплением и удвоением базальной мембраны капилляров клубочков. У большинства больных протекает с НС, реже наблюдается персистирующая протеинурия. У 20-40% больных отмечается микрогематурия, гематурия, у 25-50% – артериальная гипертензия (в дебюте болезни редко). У больных мембранозной нефропатией с НС чаще, чем при других морфологических вариантах, развиваются венозные тромбозы, в том числе тромбоз почечных вен. У 30-35% удается установить связь с известными антигенами — вирусом гепатита В, опухолевыми и лекарственными антигенами. Прогноз относительно благоприятный, особенно у женщин; возможны спонтанные ремиссии, почечная недостаточность развивается лишь у половины больных. Данные крупных

исследований свидетельствуют о том, что 10-летняя выживаемость больных МГН с НС составляет 60-65% [Ponticelli C. et. al. 1989,1992]. У нелеченных больных в течение 10 лет развиваются спонтанные (полные или частичные) ремиссии НС; но в большинстве случаев эти ремиссии развиваются только после 2 лет течения НС и крайне нестабильны.

Мезангиопролиферативный гломерулонефрит (МПГН) характеризуется пролиферацией мезангиальных клеток, расширением мезангия, отложением иммунных комплексов в мезангиуме и под эндотелием. Вариант с отложением ИК, содержащих IgA, называется *IgA-нефропатией*. Клинически характеризуется протеинурией, гематурией, у части больных отмечаются НС, гипертензия. *IgA-нефропатия* клинически проявляется, в первую очередь, персистирующей гематурией, обычно появляющейся или усиливающейся до степени макрогематурии во время или непосредственно после инфекционного (вирусного) заболевания верхних дыхательных путей – синфарингитная гематурия. Течение персистирующее или медленно прогрессирующее. Неблагоприятно влияет на прогноз наличие большой протеинурии, нефротического синдрома и артериальной гипертензии.

Мезангиокапиллярный гломерулонефрит (МКГН) – один из самых тяжелых морфологически и неблагоприятных клинически вариантов, достаточно редкий. Морфологически характерны пролиферация мезангиальных клеток и расширение мезангия, создающие дольчатость клубочков («лобулярный» нефрит), а также утолщение и расщепление (двуконтурность) стенки капилляров за счет проникновения в них (интерпозиции) мезангия.

Среди причин выделяют вирусные и бактериальные инфекции. Особое внимание привлекает связь с вирусными гепатитами В и С, а также криоглобулинемией.

Заболевают чаще молодые мужчины. Характерны гематурия, остонефритический синдром в дебюте, нефротический синдром. Часта АГ, иногда тяжелая, а также анемия и гипокомplementемия. Течение неуклонно прогрессирующее, спонтанные ремиссии редки. Часты рецидивы в пересаженной почке.

Лечение

При лечении больных ГН необходимо решить следующие задачи:

1. Оценить, насколько велика активность нефрита и вероятность его прогрессирования, и оправдан ли риск применения тех или иных терапевтических воздействий.
2. Добиться обратного развития поражения почек (в идеале – полного выздоровления).
3. Остановить прогрессирование нефрита или хотя бы замедлить темп нарастания почечной болезни.

Режим и диета

При достаточной функции почек показано некоторое ограничение белков (до 1г/кг массы тела), в случае

развития АГ – ограничение поваренной соли, при отеках – ограничение соли и воды. Все остальные ограничения научно не обоснованы.

Режим больных ограничивается лишь в период обострения.

При наличии НС любого генеза требования к пищевым и водным нагрузкам жесткие. Обязательно ограничение поваренной соли до 3 г/сут и менее (при выраженных отеках прием натрия с пищей ограничивается до уровня его максимального выделения). Исключаются пищевые продукты, содержащие поваренную соль вплоть до замены обычной воды для питья на дистиллированную. Необходимо помнить, что если развивается почечная недостаточность и отеки уменьшаются, то важно рекомендовать больному увеличить прием поваренной соли, поскольку в противном случае может развиться ее дефицит, что утяжелит почечную недостаточность.

Медикаментозное лечение

(И. Е. Тареева, 2000; Б. И. Шулутко, 2001)

1. Этиотропная терапия – практически не существует.
2. Патогенетическая терапия – направлена на подавление неспецифического иммунного ответа.

Большая часть средств патогенетической терапии нефритов (глюкокортикоиды, цитостатики, гепарин, плазмаферез) обладает широким диапазоном действия, грубо нарушает гомеостатические процессы, нередко вызывает тяжелые осложнения. Выраженная активность и опасность этих методов лечения позволяют называть их методами «активной», или «агрессивной», терапии нефритов (в противоположность более мягко действующим «щадящим» методам с применением антиагрегантов и гипотензивных средств).

Назначение «активной» терапии показано на тех этапах нефрита, когда очевидна роль иммуновоспалительных процессов или процессов внутрисосудистой коагуляции в прогрессировании заболевания, т. е. в ситуациях, когда имеется высокая активность почечного процесса, определяющая во многом темп его прогрессирования. Поэтому важны клиническая и морфологическая оценки активности ГН.

Самый правильный подход – ориентироваться на морфологическую картину (оценка формы нефрита, его активности и выраженности склероза) – не всегда возможен. Поэтому в ряде ситуаций приходится ориентироваться на клиническую картину, *клинические признаки активности процесса*: нефротический синдром, остонефритический синдром, нарастание протеинурии, нарастание гематурии, резкое повышение АД, падение почечных функций с нарастанием азотемии за короткое время, внутрисосудистую коагуляцию – ДВС-синдром, увеличение СОЭ, гипер- α_2 -глобулинемия.

Общие положения, которыми следует руководствоваться в такой ситуации:

- при высокой активности ГН всегда показана иммуносупрессивная терапия. Это касается, прежде всего, ГН с нефротическим синдромом, как изолированным, так и в сочетании с гипертензией и умеренным снижением функции почек. Лишь при наличии противопоказаний к активной терапии или невозможности по каким-либо причинам ее проведения можно ограничиться назначением ингибиторов АПФ или симптоматическим лечением;
- впервые возникший нефротический синдром, особенно без гематурии и гипертензии – всегда показание для лечения глюкокортикоидами (ГК). При последующих рецидивах следует начинать с ГК (если начальный эпизод был пролечен ГК с эффектом), затем назначаются цитостатики или циклоспорин;
- при быстро прогрессирующих формах нефрита (с быстрым нарастанием уровня креатинина) обязательно назначение иммунодепрессантов – большие дозы ГК и цитостатиков внутрь и/или в виде «пульсов».

В настоящее время к патогенетическим средствам лечения нефритов относят препараты, влияющие на иммунное воспаление (глюкокортикоиды, цитостатики) и препараты, влияющие на неиммунные факторы прогрессирования болезни (ингибиторы АПФ, антикоагулянты, антиагреганты, гиполипидемические). В некоторых ситуациях большое значение имеет метод «механической» иммуносупрессии – плазмаферез.

Глюкокортикоидная терапия

Глюкокортикоиды в течение нескольких десятилетий остаются одним из основных средств патогенетической терапии нефритов. Используются следующие препараты – преднизон, преднизолон и метилпреднизолон как кратковременно действующие препараты, а также препараты с незначительной минералкортикоидной активностью, что дает наименьшее подавление гипоталамико-надпочечниковой системы и возможно меньшее развитие ятрогенного синдрома Кушинга. При активном заболевании печени вместо преднизона следует применять преднизолон, так как преднизон преобразуется в свою активную форму лишь метаболизируясь в печени.

Общие показания для назначения ГК при нефритах

Общими показаниями для назначения ГК при нефритах являются выраженная активность почечного процесса, в первую очередь наличие нефротического синдрома.

Методы (схемы) глюкокортикоидной терапии при нефритах

Возможны различные способы (режимы) применения ГК при ГН. Для достижения эффективных концен-

траций ГК в областях иммунного воспаления и отека в почечной ткани, где кровоток значительно снижен, применяются два способа введения ГК. При первом способе используется длительное ежедневное введение высоких и умеренно высоких доз ГК (преднизолона) внутрь. При втором – внутривенное введение сверхвысоких доз (так называемые «пульсы») ГК (метилпреднизолона или преднизолона).

Ежедневный прием высоких доз преднизолона внутрь

В зависимости от тяжести ГН преднизолон в высоких дозах (1-2 мг/кг/день в течение 1-2 месяцев) внутрь можно применять или разделенным на дозы 2-3 раза в день, или однократно утром. В первом случае, при дробном приеме преднизолона, достигается лучший контроль почечного воспаления, но чаще развиваются и более выражены ближайшие побочные эффекты. Поэтому некоторые авторы рекомендуют при первой же возможности (клинических признаках улучшения) переводить больного с дробного на однократный прием препарата. Затем при достижении положительного эффекта проводится медленное снижение суточной дозы до минимально возможной поддерживающей.

Прием высоких доз преднизолона через день

При приеме ГК через день значительно меньше, чем при ежедневном приеме, подавляется функция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. При этом доза преднизолона, которую больной принимает через день однократно утром, эквивалентна двойной суточной дозе ежедневного приема. Этот метод применяется чаще в педиатрической практике, реже у взрослых. Эффективность близка общепринятой схеме, но побочные явления наблюдаются реже, у детей не отмечается задержки роста. Такой альтернирующий режим особенно показан для поддерживающей терапии.

Пульс-терапия метилпреднизолоном

Для быстрого достижения очень высоких концентраций ГК в плазме крови внутривенные «пульсы» метилпреднизолоном в течение многих лет используются при лечении кризов отторжения почечного аллотрансплантата. Аналогичный подход применяется и для лечения быстро прогрессирующего ГН с полулуниями (как его идиопатической формы, так и у больных с системными заболеваниями), а также для лечения других прогрессирующих форм ГН, протекающих и без образования полулуний (например, диффузного пролиферативного ГН у больных системной красной волчанкой). Внутривенно капельно в течение 20-40 мин. вводится 0,5-1,5 г метилпреднизолона (или преднизолона, несколько менее эффективного в этой ситуации), процедура повторяется еще два раза в последующие дни

для достижения общей дозы 3-4 г препарата. Это относительно безопасный способ быстрого достижения контроля над тяжелым воспалением клубочков. Метод не рекомендуется применять больным с тяжелой гипертензией, а также с сопутствующими миокардитом или выраженной кардиомиопатией.

Поддерживающая терапия

После проведения курса лечения высокими дозами (чаще всего в течение 2 месяцев) проводится снижение дозы (обычно в течение такого же срока, при системных заболеваниях – более медленно) до поддерживающей (10-20 мг). Сроки поддерживающей терапии определяются эмпирически, обычно – 2 месяца, но иногда (особенно при ГН, связанных с системными заболеваниями) требуется значительно более длительная поддерживающая терапия, даже в течение нескольких лет, что может вызвать тяжелые побочные эффекты. В то же время терапия через день вызывает меньше побочных эффектов, чем ежедневная глюкокортикоидная терапия, даже когда доза ГК для альтернирующей терапии в 2-3 раза выше, чем доза при ежедневном приеме. Поэтому лучшей тактикой поддерживающей терапии ГК считается снижение ежедневной дозы до наименьшего возможного уровня, а затем переход на альтернирующий режим с использованием 2-кратной дозы ежедневного приема.

Клиническое понятие стероидозависимости и стероидорезистентности

О *стероидозависимости* говорят в ситуации, когда у больных с НС высокие дозы ГК приводят к значительному снижению или исчезновению протеинурии, однако при попытке снижения дозы ГК протеинурия достигает исходного уровня.

Стероидорезистентными считаются больные с НС, у которых лечение высокими дозами ГК (не менее 1 г/кг веса у взрослых) в течение определенного периода (1 месяц при МИ и 3-4 месяца при ФСГС) не приводит к значительному снижению протеинурии.

Цитостатическая терапия

Предпочтение цитостатикам в лечении ХГН отдается в следующих случаях:

- при длительных процессах;
- при наличии артериальной гипертензии;
- при начальных признаках почечной недостаточности;
- при выявлении заболеваний, при которых гормональная терапия сомнительна или ее предшествующее использование было малоэффективно;
- в случае развития осложнений глюкокортикостероидной терапии.

Чаще других используются циклофосфамид (суточная доза 200 мг) и азатиоприн (суточная доза 150 мг).

Циклофосфамид

Использование циклофосфамида внутрь

Прием циклофосфамида внутрь обычно начинают с дозы 2-2,5 мг/кг/день. При тяжелом поражении почек (по типу быстро прогрессирующего ГН) у больных с системными васкулитами можно начинать с дозы 3,5-4 мг/кг/день. Цель терапии – снижение числа лейкоцитов в периферической крови приблизительно до 3500 кл/мкл (но не ниже 3000 кл/мкл), что приводит к числу нейтрофилов 1000-1500 кл/мкл. Снижение числа лейкоцитов происходит в течение нескольких дней или недель. В этот период индукции иммунодепрессии очень важно проверять число лейкоцитов в периферической крови по меньшей мере через день, чтобы при снижении числа лейкоцитов до нижнего допустимого уровня доза препарата могла быть снижена или отменена.

С момента стабилизации уровня лейкоцитов их число должно контролироваться (желательно) раз в две недели. Со временем дозу циклофосфамида, необходимую для поддержания лейкоцитов на необходимом уровне, приходится снижать. Если одновременно с циклофосфамидом применялся преднизолон (который защищает костный мозг от супрессии), то при снижении дозы преднизолона может потребоваться и снижение дозы циклофосфана.

Внутривенная пульс-терапия циклофосфамидом

Считается в настоящее время высокоэффективной и в то же время имеет меньше побочных эффектов, чем обычный прием циклофосфамида внутрь.

При проведении пульс-терапии циклофосфамидом должны соблюдаться следующие условия:

1. Так как метаболиты циклофосфамида выводятся почками, то для *предотвращения тяжелой супрессии костного мозга* доза препарата должна соответствовать уровню клубочковой фильтрации (КФ): при нормальной КФ доза составляет 15 мг/кг веса больного (или приблизительно 0,6-0,75 г/м² поверхности тела), при КФ менее 30 мл/мин. – 10 мг/кг (или около 0,5 г/м²). Препарат вводится в/в в 150-200 мл физиологического раствора в течение 30-60 мин.
2. Необходим *строгий контроль уровня лейкоцитов* на 10-14-й день после проведения пульс-терапии: при падении уровня лейкоцитов ниже 2000/мкл – снизить следующую дозу на 25%, если уровень лейкоцитов остается выше 4000/мкл, то следующая доза циклофосфамида повышается на 25% (до 1 г/м²).
3. Для *предупреждения тошноты и рвоты* рекомендуется прием антагонистов серотониновых рецепторов: церукал по 10 мг 3 раза в сутки. Наиболее эффективны селективные антагонисты 5-HT₃ рецепторов – наобан (tropisetron) 5мг внутрь 1 раз в сутки за 20 мин. до введения циклофосфана, зофран 4-8 мг внутрь 3-4 раза каждые 4 часа; их можно со-

четать с однократным приемом 10 мг дексаметазона внутрь.

4. Для *предупреждения токсического действия метаболитов циклофосфамида на слизистую мочевого пузыря* – стимуляция частого мочеиспускания (повышенное потребление жидкости внутрь) и прием месны, связывающей в мочевом пузыре токсические метаболиты (4 раза через каждые 3 часа, общая доза соответствует 80% дозы циклофосфамида).

Резюме отечественных нефрологов (И. В. Тареева, 2000 г.):

1. Лечение сверхвысокими дозами ЦФА удовлетворительно переносится большинством (89%) больных хроническим ГН.
2. К концу лечения положительный эффект получен почти у половины больных, ранее резистентных к пероральной иммунодепрессивной терапии.
3. Хороший отдаленный результат можно ожидать у больных с нормальным уровнем креатинина и длительностью болезни не более 2 лет. Для более точного прогноза необходимы морфологические данные, что делает важным проведение биопсии почки, особенно больным с повышенным уровнем креатинина и давностью болезни более 2 лет. Более высокая эффективность ожидается при МН, МПГН и МКГН, более низкая – при ФСГС и ФП вариантах ГН; однако решающее значение имеет степень морфологической активности иммуновоспалительного процесса: при всех морфологических вариантах выживаемость выше при морфологическом индексе активности ≥ 4 .
4. Для достижения эффекта (у больных, потенциально чувствительных к ЦФА) необходимо длительное активное лечение (не менее 6,0 г ЦФА в течение 6 и более месяцев). Недостаточное лечение резко ухудшает прогноз, особенно у больных с повышенным уровнем креатинина. При этом дополнительное к ЦФА назначение ПЗ существенного влияния на выживаемость не имело.
5. Положительный ответ больного к концу курса лечения (полная или частичная ремиссия) – показатель хорошего отдаленного прогноза, отсутствие непосредственного ответа делает хороший прогноз маловероятным.

Антиметаболиты. Азатиоприн

Азатиоприн – аналог пуринового основания гипоксантина – является производным 6-меркаптопурина. Метаболиты азатиоприна ингибируют ферменты, необходимые для синтеза ДНК, и поэтому подавляют любой иммунный ответ, который требует клеточного деления. Азатиоприн применяют в дозе 1-3 мг/кг/день, причем дозу подбирают таким образом, чтобы поддерживать число лейкоцитов в крови не ниже 5000 кл/мкл. Главным побочным эффектом является супрессия костного мозга, особенно нейтропения с развитием инфекций. Другие осложнения включают в себя анемию, тром-

боцитопению, гепатит, дерматит, стоматит, алопецию, желудочно-кишечные расстройства и повышенный риск развития опухолей, особенно рака кожи и лимфом.

В целом, по сравнению с циклофосфамидом, азатиоприн менее активно действует на почечное воспаление, но вызывает и меньше тяжелых осложнений. У больных с признаками почечной недостаточности не рекомендуется назначение азатиоприна вместе с аллопурином, который блокирует его инактивацию.

Селективные иммунодепрессанты. Циклоспорин А (сандиммун-неорал)

Абсолютным показанием к назначению ЦсА является нефротический синдром у больных с минимальными изменениями (МИ) (лилоидным нефрозом) и фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС), в патогенезе которых играет роль гиперпродукция лимфокинов, которая может быть подавлена ЦсА.

Ответ на предшествовавшую стероидную терапию при лечении НС имеет большее практическое значение, чем тип морфологических изменений, лежащих в основе НС: при чувствительности к стероидам (даже анамнестически) эффект от ЦсА наступает быстрее и чаще, чем у больных со стероидорезистентными формами НС. Вместе с тем, у части больных со стероидозависимым НС развивается зависимость и от ЦсА. В связи с этим ЦсА лучше использовать вместо ГК или вместе с ними при очередной атаке НС.

Результаты исследований позволяют считать, что ЦсА может быть альтернативным цитостатикам методом лечения стероидорезистентных больных с НС. Такой подход оправдан и тем фактом, что ЦсА не обладает кумулятивными свойствами, и назначение после него алкилирующих агентов или антиметаболитов безопасно.

Таким образом, ЦсА показан при частом рецидивировании НС или стероидорезистентном НС, при развитии осложнений стероидной и цитостатической терапии. Больным с зависимым от стероидов НС, ЦсА целесообразно назначать после попытки предупреждения рецидивов алкилирующими агентами или антиметаболитами.

Терапевтическая тактика применения ЦсА

Для лечения ХГН ЦсА назначается в дозе 3-5 мг/кг. При продолжающейся терапии ГК целесообразно их дозу снизить до 30-40 мг/с. После применения ЦсА общего действия, для избежания кумулятивной токсичности (особенно при применении хлорбутина), необходимо сделать перерыв не менее 2 месяцев. Концентрацию в крови следует контролировать не ранее чем через 4-5 дней от начала терапии, а также при увеличении диуреза и признаках токсичности препарата.

Мониторинг во время лечения

Надежным клиническим маркером токсичности препарата является повышение артериального давления, поэтому измерять АД следует ежедневно.

Лабораторные показатели – креатинин, калий, натрий, альбумин, общий белок, холестерин, трансаминазы следует контролировать каждые 2 недели. При признаках токсичности следует проанализировать одновременно проводимую терапию другими препаратами.

При неэффективности лечения следует проконтролировать концентрацию ЦсА в сыворотке крови. Лечение считается неэффективным через 3-4 месяца приема препарата при достаточной его концентрации в сыворотке.

По достижении ремиссии отменять ЦсА следует постепенно: по 0,25 мг/кг через 2 недели. При быстрой отмене возможны рецидивы НС. Для поддержания ремиссии возможно длительное применение сандиммуна в низких дозах и низком уровне в сыворотке крови.

Сочетанные схемы лечения

Среди сочетанных схем лечения наиболее распространены лечение ГК в сочетании с цитостатиками, а также так называемая 4-компонентная схема. ГК в сочетании с различными цитостатиками можно назначать перорально, а также парентерально. Так, например, проводится «пульс-терапия» метилпреднизолоном с последующим пероральным приемом преднизолона и цитостатиков, «пульс-терапия» ЦФА и метилпреднизолоном. В ряде клиник применяют следующие сочетанные схемы «пульс-терапии»: в 1-й день в/в вводится 800-1200 мг ЦФА и 1000 мг метилпреднизолона или преднизолона. Два последующих дня – только метилпреднизолон или преднизолон.

Препараты, влияющие на неиммунные факторы прогрессирования ГН

За последнее десятилетие значительно расширились возможности неиммунного воздействия на прогрессирование ГН в соответствии с новыми представлениями о неиммунных механизмах прогрессирования. На современном этапе можно говорить о четырех методах нефропротективной терапии, влияние которых на прогрессирование ГН доказано или изучается:

- ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ);
- гепарин;
- дипиридамол;
- гиполипидемические препараты.

Обсуждается влияние и других неиммунных методов лечения (нестероидные противовоспалительные препараты и др.).

Ингибиторы АПФ

Ингибиторы АПФ (ИАПФ) известны, в первую очередь, как антигипертензивные препараты. Действие ИАПФ при ГН не ограничивается снижением системного АД. Локально-почечный ангиотензин-II сужает просвет эфферентной артериолы, что приводит к развитию внутриклубочковой гипертензии – одной из главных причин неиммунного прогрессирования ГН;

соответственно, блокада ангиотензина-II приводит к расширению эфферентной артериолы и уменьшению внутриклубочковой гипертензии.

В последние годы стали известны и другие механизмы, способствующие нефропротективному действию ИАПФ:

- торможение роста клеток и образование проколлагена, тем самым – торможение развития склероза клубочков и интерстиция;
- уменьшение пролиферации мезангиальных и канальцевых клеток;
- способность ИАПФ тормозить прохождение макромолекул в мезангий и снижать протеинурию.

Хотя теоретически антипротеинурическое действие ИАПФ может быть следствием снижения системного артериального давления и расширения эфферентных артериол, более вероятная причина – изменение проницаемости клубочка к макромолекулам. Антипротеинурическое действие ИАПФ зависит от дозы препарата, длительности лечения и низкого потребления натрия. Показано, что лизиноприл в дозе 5 мг снижал протеинурию на 27%, а в дозе 10 мг – почти на 63%. У большинства больных существенное и устойчивое снижение протеинурии наблюдается только после нескольких недель лечения.

Антипротеинурический эффект ИАПФ проявляется при ограничении приема натрия.

Сочетание этих многообразных эффектов приводит к тому, что ИАПФ при длительном применении тормозят прогрессирование гломерулонефрита, что было показано сначала на экспериментальных моделях, а затем и в клинической практике. Замедление прогрессирования ХГН подтверждено и в нескольких больших многоцентровых контролируемых испытаниях. Так, в исследовании AIPRI (ACE a Inhibition in the Progression of Renal Impairment) 1996 г., длительное (в течение 3 лет) применение беназеприла снижало на 50% риск удвоения креатинина сыворотки.

Таким образом, ИАПФ являются препаратами выбора при гипертонических вариантах нефрита. Кроме того, показанием для назначения ИАПФ при ХГН является наличие протеинурии (в отсутствие высокой активности ГН, требующей иммуносупрессии). По существу, для замедления прогрессирования заболевания ИАПФ показаны всем больным ХГН, не имеющим противопоказаний к их назначению.

Осложнения терапии ИАПФ в нефрологической практике:

- повышение уровня креатинина сыворотки (в первые 1-2 недели лечения, обычно преходящее);
- повышение уровня калия сыворотки;
- гипотония;
- крапивница;
- отек Квинке;
- кашель;
- лейкопения (последнее чаще при приеме содержащего SH-группу каптоприла).

Противопоказания для назначения ИАПФ:

- выраженная почечная недостаточность (креатинин сыворотки выше 5-6 мг/дл);
- гиперкалиемия;
- стеноз почечной артерии обеих почек.

В этих ситуациях назначение ИАПФ может привести к быстрому падению функции почек. Близкими к ИАПФ общими эффектами (за исключением антикининового) обладают блокаторы рецепторов к ангиотензину-II (вальсартан, лозартан, ирбесартан и др.), дающие более полную блокаду локально-почечного ангиотензина-II. Однако их нефропротективные возможности пока четко не доказаны. Обсуждается возможность сочетанного назначения ИАПФ и блокаторов рецепторов к ангиотензину-II.

Гепарин

В нефрологической практике гепарин используется в связи с его способностью подавлять процессы внутрисосудистой, в том числе внутрисосудистой, коагуляции. Гепарин реализует *противотромботическое* действие, влияя не только на плазменные, но и на сосудистые факторы тромбообразования.

Влияние на процессы тромбообразования – не единственное свойство гепарина, оправдывающее его применение в нефрологической практике. Установлено, что он оказывает *диуретическое и натрийуретическое* действие, в механизме которого ведущая роль принадлежит подавлению гепарином продукции альдостерона. Гепарин обладает *гипотензивным* действием, связанным как со стимуляцией высвобождения цГМФ и оксида азота (NO), так и со снижением продукции эндотелина эндотелиальными клетками и мезангиальными клетками почек. Гепарин оказывает *антипротеинурическое* действие:

- являясь полианионом и стимулируя синтез отрицательно заряженного гепарансульфата, гепарин восстанавливает утраченный базальной мембраной отрицательный заряд и уменьшает ее проницаемость для молекул белка;
- влияет на нарушения липидного обмена;
- обладает антикомплементарным действием, препятствующим образованию иммунных комплексов.

Нефракционированный гепарин назначается п/к в дозе 15000-40000 ЕД/сут, в редких случаях – 50000-60000 ЕД/сут. Обычно суточную дозу делят на 3-4 введения; доза считается адекватной, если спустя 4-5 часов после подкожного введения гепарина время свертывания крови увеличивается в 2-3 раза, по сравнению с исходным, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – в 2 раза. Для достижения диуретического и гипотензивного эффекта доза гепарина в 25000-30000 ЕД/сут, как правило, бывает достаточной. Курс лечения гепарином составляет 6-8 недель; при необходимости лечение может быть продолжено

до 3-4 месяцев. После окончания лечения рекомендует-ся на 2-3 месяца назначить антикоагулянты непрямого действия (фенилин).

Главным осложнением гепаринотерапии являются кровотечения. При использовании средних доз гепарина (15000-20000 ЕД/сут) геморрагические осложнения возникают у 5-10 % больных, при применении больших доз (более 40000 ЕД/сут) – в 10-30% случаев. Помимо кровотечений, лечение гепарином может осложниться аллергическими реакциями (сыпь, головная боль, миалгия, повышение температуры тела); иногда наблюдается синдром селективного гипоальдостеронизма с гиперкалиемией; могут развиваться остеопороз, тромбоцитопения, иногда с тромбозами. Гепарин применяется обычно в сочетании с антиагрегантами, он входит в состав так называемой 4-компонентной схемы. Используют гепарин и в целях профилактики тромботических осложнений у пациентов с высоким риском их развития (нефротический синдром, терапия моче-гонными, преднизолоном, циклоспорином).

Непостоянство клинического эффекта, высокий риск геморрагических осложнений, необходимость строгого лабораторного контроля за терапией привели к доста-точно быстрому снижению интереса к гепарину в нефро-логической практике. Однако в течение последних деся-тилетий синтезированы *гепарины с низким молекулярным весом (НМГ)*, в том числе и для перорального приме-нения, обладающие рядом преимуществ по сравнению с обычным нефракционированным гепарином.

НМГ угнетают преимущественно Ха фактор свертыва-ния и практически не ингибируют тромбин, что объясняет их противотромботическое действие без выраженной антикоагулянтной и геморрагической ак-тивности. НМГ вводятся 1-2 раза в сутки подкожно или внутримышечно. При лечении НМГ требуется меньшее количество инъекций в сутки, облегчен лабораторный контроль за терапией, что позволяет назначать их ам-булаторно и на длительный срок. Широких клиничес-ких исследований по применению НМГ при ГН пока не проводилось, однако показана их возможность сни-жать протеинурию у больных пролиферативным ГН, отмечено благоприятное действие при диабетической нефропатии.

Дипиридамо́л

Дипиридамо́л был предложен для лечения нефро-логических больных одновременно с гепарином. Осно-ванием для применения дипиридамо́ла явилось его ан-тиагрегантное, антитромбоцитарное действие. Дипири-дамо́л способствует повышению содержания цАМФ в тромбоцитах, препятствующего их адгезии и агрега-ции, а также стимулирует выработку в сосудистой стен-ке простагличина мощного антиагреганта и вазодила-татора. В дальнейшем была показана способность ди-пиридамо́ла умеренно снижать протеинурию и гемату-рию, а также тормозить ухудшение функции почек.

В последние годы выявлены новые возможные не-фропротективные свойства дипиридамо́ла, в том чис-ле его антиоксидантное действие.

Дипиридамо́л применяется при ГН как в сочетании с другими препаратами, например, с ацетилсалицило-вой кислотой, с гепарином и иммунодепрессантами, так и в виде монотерапии. Широкому применению способ-ствует достаточно хорошая переносимость препарата (хотя возможны сильные головные боли и покрасне-ние лица) и отсутствие серьезных побочных явлений. Препарат нашел широкое применение в акушерской практике для профилактики неблагоприятных акушер-ских исходов беременности у женщин групп риска, по-этому особо может быть рекомендован беременным с ХГН (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой или без нее).

В нефрологической практике рекомендуется исполь-зовать препарат в больших дозах – 225-400 и даже 600 мг в сутки. Из-за возможных головных болей на-чинать лечение лучше с небольшой дозы, постепенно ее увеличивая (по 25 мг в сутки каждые 3-4 дня).

Гиполипидемическая терапия

В экспериментальных моделях прогрессирующих поражений почек антилипидемические воздействия – гипохолестериновая диета, а также различные антиги-перлипидемические медикаментозные средства – фиб-раты, пробукол, статины (ингибиторы гидроксиметил-глутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА)-редуктазы, снижающие синтез холестерина в печени) замедляют потерю функ-ции и предупреждают развитие гломерулосклероза. Ус-тановлено, что эффект гиполипидемических веществ связан с уменьшением отложения липидов в ткани по-чек с последующим уменьшением пролиферации ме-зангиальных клеток и накопления мезангиального мат-рикса. Кроме того, в результате уменьшения содержа-ния циркулирующих липопротеинов уменьшается и содержание их окисленных форм, привлекается мень-ше моноцитов, меньше образуется пенистых клеток, уменьшается высвобождение факторов роста.

Исследования роли липидов в прогрессировании нефропатий привели к новым диетическим рекомен-дациям и к применению гиполипидемической терапии в клинике. Больным ХГН, особенно при наличии НС с гиперхолестеринемией, рекомендуется ограничение животных жиров, диета, обогащенная полиненасыщен-ными жирными кислотами (ПНЖК) классов омега-3 и омега-6, или содержащие ПНЖК медикаментозные средства. Рекомендуется гиполипидемическая диета, содержащая менее 200 мг/день холестерина, в которой общие жиры дают менее 30%, а полиненасыщенные жирные кислоты – около 10% общего числа калорий. Такая диета позволяет снизить уровень холестерина на 15-20%. Более строгое, особенно длительное, ограниче-ние липидов больными переносится плохо. Эффектив-ной в коррекции гиперлипидемии оказалась вегетари-

анская диета, основанная на сое с добавлением эссенциальных аминокислот, приводящая также к некоторому снижению протеинурии.

Больные с НС обычно хорошо переносят лечение статинами (ингибиторами ГМГ-КоА), однако в первые месяцы лечения может происходить небольшое и проходящее нарастание уровня трансаминаз. В редких случаях статины могут вызывать рабдомиолиз с ОПН, частота которого повышается при одновременном приеме циклоспорина, фибратов, никотиновой кислоты, эритромицина, поэтому рекомендуется регулярно контролировать уровень КФК. При ХПН доза статинов должна быть менее 20 мг/сут.

Из других гиполипидемических препаратов применяют пробукол, никотиновую кислоту, ионообменные смолы, фибраты. Пробукол не очень эффективен и снижает не только ЛПНП, но также и ЛПВП. Никотиновая кислота заметно снижает уровни всех циркулирующих атерогенных липопротеинов. Однако лекарственная форма, дающая быстрое выделение препарата, вызывает неприятное расширение кожных сосудов; медленно высвобождающийся препарат вызывает незначительное покраснение кожи, но при этом даже в умеренных дозах сохраняется раздражение желудка и гепатотоксичность. Ионообменные смолы неприятны при употреблении внутрь, часто вызывают абдоминальный дискомфорт и нарушают всасывание жирорастворимых витаминов и других лекарств. Фибраты, такие, как клофибрат, безафибрат и гемфиброзил, в большей степени снижают триглицериды (уровень которых у больных НС может быть нормальным), чем холестерин. У больных с НС клофибрат может вызвать рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью. Фибраты могут вызвать миопатию и камни желчного пузыря.

Применяют и экстракорпоральные методы лечения нефротической гиперлипидемии.

Нестероидные противовоспалительные препараты

Выраженным антипротеинурическим действием обладают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), применявшиеся достаточно широко в нефрологии в 70-80-х годах XX века. НПВП могут снизить протеинурию на 50% и более (Н. А. Мухин и др., 1978; R. Vriesendorp, 1985; D. Wong et al., 1986). Действие препаратов объясняется снижением проницаемости клубочковых капилляров для белковых молекул, снижением давления внутри капилляров и уменьшением фильтрационной поверхности капилляров. Особенно выражено антипротеинурическое действие у индометацина. Однако у больных с заболеваниями почек НПВП часто вызывают осложнения, связанные с их локальным почечным действием: гиперкалиемию, задержку натрия (особенно у больных с НС), ухудшение ответа на диуретики и течение артериальной гипертензии. Особенно опасно развитие гемодинамически обусловленной острой почечной недостаточности, острого интерстициального нефрита. Необходимо помнить, что в клинической практике высокие дозы индометацина используются для так называемой «терапевтической нефрэктомии» — полного исключения деятельности почек для прекращения длительной, массивной, резистентной ко всем видам лечения протеинурии.

В настоящее время НПВП, в связи с многочисленными побочными явлениями, в нефрологии применяются редко.

Определение

Хронический пиелонефрит (ХП) – это неспецифический инфекционно-воспалительный процесс, протекающий преимущественно в чашечно-лоханочной системе почки и ее тубулоинтерстициальной зоне.

Эпидемиология

ХП, согласно обобщенным данным, оценивается как самое частое заболевание почек. В настоящее время хорошо известно, что заболеваемость пиелонефритом имеет 3 возрастных пика, сцепленных с полом.

Первый пик приходится на раннее детство (до 3 лет). Распространенность пиелонефрита в детской популяции колеблется, по данным разных авторов, от 7,3 до 27,5 на 1000 человек. Соотношение девочек и мальчиков 8:1. Основные факторы пиелонефрита в этом возрасте – гормональный всплеск у девочек и особенности строения женской мочеполовой сферы (близость наружного мочеиспускательного канала к анальному отверстию и влагалищу, малая длина и относительно большой диаметр женской уретры, своеобразная вращательная гидродинамика струи мочи). Отмечается, что начавшийся у девочек в раннем возрасте пиелонефрит, как правило, принимает латентную форму течения, тянется годами и десятилетиями, обостряясь в периоды полового созревания, в начале половой жизни, во время беременности или после родов.

Второй пик заболеваемости пиелонефритом приходится на наиболее активный репродуктивный возраст 18-30 лет. Заболеваемость пиелонефритом в этом возрасте составляет от 0,82 до 1,46 на 1000 человек. Сохраняется преобладание женщин над мужчинами – 7:1. Большая часть пиелонефритов в этот период связана, во-первых, с беременностью и родами, и, во-вторых, с гинекологическими заболеваниями воспалительной или опухолевой природы.

Третий пик заболеваемости пиелонефритом приходится на пожилой и старческий возраст и характеризуется прогрессирующим увеличением заболеваемости мужчин. Причем мужчины начинают преобладать над

женщинами в возрастной группе 80 лет и старше. Это связано с прогрессирующим снижением функциональной активности предстательной железы, с одной стороны, и с нарастанием, с другой стороны, гипертрофических и опухолевых процессов в простате, ведущих к нарушению уродинамики. Кроме того, сахарный диабет в последнее время приобретает все большее значение в развитии пиелонефрита в этой возрастной группе.

Этиология

Наиболее частыми возбудителями пиелонефрита являются бактерии, имеющие отношение к микрофлоре кишечника человека. Это преимущественно грамотрицательная флора:

- кишечная палочка;
- энтерококки;
- протей;
- синегнойная палочка;
- ассоциации возбудителей.

Патогенез

В патогенезе ХП основное значение имеют следующие факторы:

- общее состояние организма (гиповитаминозы, переохлаждение, снижение иммунной реактивности, длительное статическое напряжение, утомление);
- нарушение уродинамики в результате местных причин;
- заболевания, способствующие развитию пиелонефрита (мочекаменная болезнь, стриктуры мочеточника, поликистоз почек, сахарный диабет).

В настоящее время основным путем проникновения инфекции в почку признается **восходящий уриногенный путь** через уретру, мочевой пузырь и мочеточник (по просвету или стенке мочеточника). Причем наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса или механической обструкции мочевых путей вовсе необязательно.

Сегодня установлено, что мембраны клеток мочевых путей имеют своеобразные рецепторы, к которым прикрепляются грамотрицательные бактерии (потенциальные возбудители пиелонефрита) с помощью специальных ресничек белковой природы, которые называются

фимбрии. Наличие этих самых фимбрий позволяет бактериям успешно прикрепляться к клеткам мочевых путей. Данный феномен получил название бактериальной адгезии. При этом феномен бактериальной адгезии облегчает проявление вирулентности бактерий.

Бактерии, адгезируясь с помощью фимбрий на мембранах уроэпителия, способны через системы простагландинов блокировать перистальтическую активность гладкой мускулатуры мочевых путей. Возникает «физиологическая» обструкция мочевых путей с повышением в них давления мочи. Этого небольшого повышения давления вполне достаточно для реализации локханочно-почечного рефлюкса, что, в свою очередь, препятствует вымыванию бактерий из мочеточника.

Таким образом, адгезия бактерий к уроэпителию позволяет бактериям противостоять механическому вымыванию из мочевых путей, а нарушение уродинамики с возникновением турбулентного тока мочи в краевых зонах мочеточника облегчает продвижение бактерий по стенке мочеточника к почке.

Другой путь проникновения инфекции в почку – *гематогенный* – встречается гораздо реже уриногенного. Чаще всего ХП гематогенным путем развивается на фоне системных инфекций с бактериемией. Почки в этом случае становятся органом-мишенью, причем в 90% случаев причиной гематогенного ХП являются стафилококки.

Классификация

1. По механизму поражения:
 - 1.1. Первичный (чаще гематогенный).
 - 1.2. Вторичный (чаще уриногенный).
2. По локализации:
 - 2.1. Односторонний.
 - 2.2. Двусторонний.
 - 2.3. Пиелонефрит единственной почки.
3. По фазе заболевания:
 - 3.1. Обострение.
 - 3.2. Неустойчивая (неполная) ремиссия.
 - 3.3. Ремиссия.
4. По течению:
 - 4.1. Латентное.
 - 4.2. Рецидивирующее.
 - 4.3. Прогрессирующее.
5. По основным синдромам и осложнениям:
 - 5.1. Артериальная гипертензия.
 - 5.2. Хроническая почечная недостаточность.
 - 5.3. Паранефрит.
 - 5.4. Гидронефроз.
 - 5.5. Уросепсис.
 - 5.6. Дистрофия.
 - 5.7. Анемия.

В существующих классификациях самого ХП вплоть до последнего времени сохраняется понятие о первичности или вторичности (и связанные с этим понятия о его необструктивности или обструктивности). При этом

имеется в виду, что первичный, или необструктивный, ХП возникает в неизмененных до того почках и мочевых путях, чаще гематогенно. А вторичный, или обструктивный, – на фоне изначально измененных почек или мочевых путей, чаще уриногенно. Сегодня понятие о первичности или вторичности ПН теряет под собой почву (Тареева И. Е., 1995), ХП все более четко предстает перед нами как процесс вторичный (что не ставит под сомнение его нозологическую самостоятельность).

Примеры формулировки диагноза:

Вторичный двусторонний хронический пиелонефрит, фаза обострения, течение рецидивирующее, вторичная симптоматическая артериальная гипертензия, ХПН I стадии.

Вторичный левосторонний хронический пиелонефрит, фаза неустойчивой ремиссии, течение латентное, нефролитиаз, камень левой почки, ХПН 0.

Клиническая картина

ХП чаще всего является следствием перенесенного острого пиелонефрита. Причем механизмы хронизации остаются до сих пор неясными.

Клиническая картина ХП очень разнообразна. Ведущими клиническими проявлениями являются:

1. Лихорадка.
2. Ознобы.
3. Боли в поясничной области.
4. Дизурические проявления.

Необходимо подчеркнуть, что в последние годы прослеживается тенденция к малосимптомному и латентному течению пиелонефрита, что затрудняет распознавание не только его хронической, но подчас даже и острой формы. Так, отсутствие лихорадки не исключает наличие пиелонефрита, тогда как классически обострение ХП сопровождается высокой температурой с потрясающими ознобами.

Боли в поясничной области могут быть выражены незначительно и трактоваться как проявления остеохондроза, гинекологических заболеваний и т. д. При уточнении характера болей, кроме выявления симптома поколачивания и пальпации почек, следует проверить также симптомы поражения смежных органов: печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, позвоночника.

Дизурия может вообще отсутствовать или быть незначительной. Она требует дифференцировки с гинекологическими, венерическими и другими заболеваниями.

Таким образом, обострения ХП могут проходить незамеченными или трактоваться неправильно (ОРВИ, обострение гинекологической патологии, люмбаго). В итоге диагноз пиелонефрита нередко устанавливается случайно – при обследовании по поводу другого заболевания или же на поздних этапах заболевания (при развитии артериальной гипертензии, ХПН).

Трудность диагностики ХП состоит еще и в том, что четкие, достоверные и подчас необратимые критерии ХП по данным инструментального исследования появляются у больных спустя годы субклинического латентного течения ХП. Поэтому при распознавании ХП надо помнить о 3 ключевых моментах:

1. Пиелонефритом болеют преимущественно лица женского пола.
2. Пиелонефрит у мальчиков и молодых мужчин представляет большую редкость. Для развития пиелонефрита мужчина должен достичь пожилого и старческого возраста.
3. Направленный расспрос позволяет выявить существенные признаки в пользу ХП даже при его малосимптомности:
 - регулярные ознобы на протяжении многих месяцев и лет;
 - эпизоды цистита;
 - никтурия, особенно если она отмечается многие месяцы и не связана с избыточным употреблением жидкости на ночь;
 - артериальная гипертония, особенно у лиц молодого возраста без наследственной отягощенности по ГБ в сочетании с другими признаками ХП;
 - ряд патологических состояний, таких, как нефроптоз, мочекаменная болезнь, сахарный диабет и другие.

Лабораторные данные

1. Общий анализ мочи. Для пиелонефрита характерно повышение количества лейкоцитов (норма: 0-4 в поле зрения для женщин, 0-1 в поле зрения для мужчин), составляя 6-8, 8-12, 18-20 в поле зрения; может достигать 40-60, 60-80, 80-100 и выше.
2. Анализ мочи по Нечипоренко (норма: до 2000-4000 в 1 мл) используется при небольшой и недостаточно понятной лейкоцитурии.
3. Трехстаканная проба (или двухстаканная проба) служит для уточнения источника лейкоцитурии. Преимущественным источником лейкоцитов (эритроцитов, бактерий, белка, солей) в первой порции мочи является уретра (у женщин – также и наружные половые органы), в последней – шейка мочевого пузыря. Выраженная лейкоцитурия во всех порциях характерна для активного воспалительного процесса при ХП.
4. Бактериурия – характерный признак ХП. Наличие бактерий во всех порциях мочи обычно сочетается с большим количеством лейкоцитов в этих же порциях, что при наличии клинических проявлений пиелонефрита свидетельствует в пользу этого диагноза. Выявление бактерий и большого количества лейкоцитов только в первой порции мочи более характерно для цистита, уретрита, простатита, кольпита. Диагностически значимой считается бактериурия: 100 000 микробных тел и более в 1 мл мочи для грамотрицательных бактерий и 1000 микробных тел и более для пиогенных кокков и протей.

5. Эритроцитурия при пиелонефрите может быть, но она не характерна для этого заболевания. Чаще эритроцитурия наблюдается при цистите или при сочетании пиелонефрита с мочекаменной болезнью, аденомой или раком простаты.
6. Протеинурия при пиелонефрите минимальна или даже отсутствует. В редких случаях протеинурия превышает 1 г/л.
7. Наличие солей в осадке мочи – кальциурия, оксалурия, уратурия, фосфатурия – не является типичным признаком пиелонефрита и скорее указывает на уролитиаз, мочекаменную болезнь или процессы резорбции кости. Однако необходимо помнить, что мочекаменная болезнь часто «идет рука об руку» с ХП, а ХП сам может приводить к фосфатному уролитиазу.
8. Удельный вес (относительная плотность) мочи при ХП является важным диагностическим критерием. В ходе развития ХП удельный вес снижается. Повторяющиеся показатели удельного веса ниже 1,017-1,018 (менее 1,012-1,015, а особенно менее 1,010) в разовых анализах мочи должны настораживать в отношении пиелонефрита. Если низкий удельный вес сочетается с никтурией, то вероятность ХП возрастает. Наиболее достоверной является проба Зимницкого, выявляющая разброс показателей удельного веса за сутки. Для ХП характерна гипоизостенурия.
9. Показатель pH мочи при ХП меняется с кислой на щелочную (резко щелочную). Необходимо помнить, что щелочная реакция мочи может быть при беременности, при употреблении молочно-растительной пищи, при нарушении способности почек к ацидификации мочи (при ХПН) и т. д.

Инструментальная диагностика

1. Ультразвуковое исследование отодвинуло на второй план рентгеноконтрастные методы исследований. У больных с ХП на УЗИ могут быть следующие изменения:
 - расширение почечной лоханки;
 - огрубление контура чашечек;
 - неоднородность паренхимы с участками рубцевания.Спустя годы появляются:
 - деформация контура почки с фиброзными втяжениями;
 - уменьшение линейных размеров почки и толщины паренхимы.Эти признаки неспецифичны, трактовать их следует только с позиции клинической картины заболевания. Кроме того, УЗИ позволяет выявить сопутствующий уролитиаз, поликистоз почек, удвоение (полное и неполное) почки и другие состояния, явившиеся причиной или поддерживающие хроническое течение пиелонефрита.
2. Обзорная и выделительная урография позволяет идентифицировать положение и контур почек, а также рентгенопозитивные конкременты. Как и при

- УЗИ, рентгенологическая картина при ХП не вполне специфична и заключается в огрублении или деформации чашечек, дилатации и гипотонии лоханки, деформации контуров почки и утончении паренхимы.
3. Компьютерная томография не имеет существенных преимуществ перед УЗИ для диагностики ХП. Она используется в основном для дифференциальной диагностики с опухолевыми процессами.
4. Радионуклеидные методы диагностики позволяют идентифицировать функционирующую паренхиму, отграничивая участки рубцевания, что имеет важное прогностическое значение.

Лечение

Цель лечения ХП – купирование обострений и профилактика рецидивов. Поэтому лечение проводится в два этапа:

- 1-й этап – лечение обострения (т. е. активной фазы заболевания);
- 2-й этап – противорецидивное лечение.
- В период обострения ХП лечение проводят непрерывно различными комбинациями антибактериальных средств со сменой препаратов каждые 7-10 дней до ликвидации клинических проявлений заболевания и стойкого исчезновения лейкоцитурии и бактериурии. Терапия на этом этапе должна быть строго индивидуальной. Рекомендуются последовательное использование препаратов, действующих на бактериальную стенку и на метаболизм бактерии. Это предупреждает выживание протопластных и L-форм бактерий. С этих позиций рекомендуется последовательное применение пенициллина и эритромицина, цефалоспоринов и хлорамфеникола, цефалоспоринов и нитрофуранов.

Выбор антибиотиков при ХП:

Эмпирическая антибактериальная терапия пиелонефритов (Яковлев С. В., 2001)

Актуальные возбудители	Антибактериальная терапия	Комментарии	
		средства 1-го ряда	альтернативные средства
Обострение хронического пиелонефрита – амбулаторные больные			
<i>E. coli</i> , реже: <i>Proteus spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>S. saprophyticus</i> , <i>Enterococcus spp.</i>	Внутрь в день в течение 10-14 дней: Левофлоксацин 0,5 г 1 раз	В день: Цефуроксим аксетил 0,25 2 раза Цефтибутен 0,4 г 2 раза Офлоксацин 0,2 г 2 раза Ломефлоксацин 0,4 г 1 раз Ципрофлоксацин 0,25 г 2 раза Норфлоксацин 0,4 г 2 раза Амоксициллин/клавуланат 0,375 г 3раза	Микробиологическая диагностика желательна. Контрольное исследование мочи после терапии. При персистировании возбудителя – повторный курс с учетом чувствительности. Обязателен прием жидкости не менее 1,5 л в сутки.
Пиелонефрит в стационаре			
<i>E. coli</i> и др., <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Enterococcus spp.</i>	Фторхинолон внутри- венно и внутрь (в день): Ципрофлоксацин внутри- венно 0,2 г 2 раза, внутрь 0,5 г 2 раза Офлоксацин внутривенно 0,2 г 2 раза, внутрь 0,2 г 2 раза Левофлоксацин внутри- венно 0,5 г 1 раз, внутрь 0,5 г 1 раз Пефлоксацин внутри- венно 0,4 г 2 раза, внутрь 0,4 г 2 раза	В день: Гентамицин внутри- венно 0,8 г 3 раза Тикарциллин/клавуланат внутривенно 3,2 г 3 раза Цефалоспорин III поколения внутривенно: Цефотаксим 1-2 г 3 раза Цефтриаксон 1-2 г 1 раз	Длительность лечения 10-21 день. Обязательный посев мочи до и на фоне терапии. Парентеральное введение антибиотика в течение 3-5 дней до нормализации температуры, далее возможно продолжение лечения пероральными средствами

Пиелонефрит, развившийся в отделении реанимации и интенсивной терапии

<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterococcus spp.</i>	Антипсевдомонадные цефалоспорины III-IV поколения (+/- аминог- ликозид) (в день): Цефтазидим 1-2 г 3 раза Цефоперазон 2 г 2-3 раза Цефепим 1-2 г 2 раза Фторхинолоны внутривенно (в день): Ципрофлоксацин 0,2-0,4 г 2 раза Офлоксацин 0,2-0,4 г 2 раза Левифлоксацин 0,5 г 1 раз	Защищенные пенициллины (в день): Тикарциллин/клавуланат внутривенно 3,2 г 3-4 раза Карбапенемы (в день): Имипенем 0,5 г 3-4 раза Меропенем 0,5 г 3-4 раза	Длительность лечения 7-14 дней. Обязательны посевы мочи и крови до и на фоне терапии
---	--	---	--

**Антибактериальные препараты,
применение которых при инфекциях
мочевыводящих путей нерационально
(Яковлев С. В., 2001)**

Препарат	Причины
Ампициллин, амоксциллин, ампиокс	Высокий уровень устойчивости уропатогенных штаммов <i>E. coli</i>
Цефалоспорины I поколения – цефазолин, цефалексин, цефрадин	Слабая активность против грамотрицательных бактерий; высокая резистентность <i>E. coli</i>
Нитроксолин	Недоказанная клиническая эффективность; высокий уровень резистентности возбудителей
Хлорамфеникол	Высокая токсичность
Сульфаниламиды, ко-тримоксазол	Рост резистентности <i>E. coli</i> ; токсичность
Аминогликозиды	Допустимо назначение только в стационаре при госпитальных инфекциях

Наряду с антибиотиками и уроантисептиками применяются препараты, улучшающие микроциркуляцию в почках (курантил, трентал) курсами на 30-40 дней, витамины всех групп, а также физиолечение с учетом фазы воспалительного процесса.

Профилактика рецидивов:

При частых обострениях пиелонефрита общепринятым подходом является назначение ежемесячных профилактических курсов антибактериальных препаратов длительностью 1-2 недели. Например, противорецидивная терапия может проводиться следующим образом:

- в течение 1 недели месяца пациентам рекомендуют прием клюквенного морса или отвара шиповника;
- в течение следующих 2 недель – прием отваров лекарственных трав (полевой хвощ, плоды можжевельника, корень солодки, толокнянка, брусничный лист). Возможен прием почечного чая;
- в течение 4-й недели принимается один из антибактериальных препаратов, которые меняются каждый месяц.

Длительность противорецидивной терапии колеблется от 3 месяцев до 2 лет и более.

Однако к профилактическому применению антибактериальных средств при пиелонефрите следует относиться крайне осторожно. В настоящее время нет достоверных данных, свидетельствующих об эффективности и целесообразности профилактических курсов антибактериальных препаратов при пиелонефрите. Более того, следует учитывать, что профилактическое применение антибиотиков способствует селекции устойчивых штаммов микроорганизмов.

Важное место в противорецидивном лечении принадлежит санаторно-курортному лечению (Трускавец, Железноводск, Краинка, Березовские минеральные воды, Саирме).

Диета больных ХП при нормальной функции почек и отсутствии артериальной гипертензии не должна отличаться от обычного, привычного для больного, пищевого рациона. При полиурии и значительных потерях натрия с мочой (сольтеряющая почка) требуется коррекция его потерь. При артериальной гипертензии ограничение поваренной соли должно согласовываться с определением суточных потерь натрия с мочой, чаще всего ограничения умеренные – до 6-8 г/сут. При наличии почечной недостаточности диетический режим строится по общим принципам лечения ХПН.

Определение

Тубулоинтерстициальные нефропатии – в широком смысле слова включают в себя воспалительные, метаболические или токсические заболевания почек, протекающие в отличие от гломерулярных (клубочковых) болезней с первичным и преимущественным поражением канальцев и межтубулярной ткани почек.

Тубулоинтерстициальные нефропатии – в более узком смысле слова используют для обозначения метаболических и токсических поражений почек без четкого воспалительного компонента, применяя термин «тубулоинтерстициальный нефрит» или, что равнозначно, «интерстициальный нефрит».

Помимо тубулоинтерстициальных нефропатий как самостоятельных нозологических форм может быть выделен тубулоинтерстициальный компонент при ряде клубочковых поражений почек, в том числе и при хроническом гломерулонефрите.

Термин «интерстициальный нефрит» (ИН) существует с середины XIX века, но на протяжении полутора веков включал в себя различные понятия. Термин «хронический интерстициальный нефрит» долгое время соответствовал современному пониманию поражения почек при гипертонической болезни – нефроангиосклерозу, первичной сморщенной почке, т. е. обозначал те типы патологии почек, в основе которых лежит поражение сосудов; в эту группу затем стали включать и вторично сморщенную почку, хронический нефрит гипертонического типа. ИН противопоставляли канальцевый, паренхиматозный нефрит с отеком (соответствовавший современному нефриту с нефротическим синдромом). Параллельно в первой половине XX века существовал термин «тубулоинтерстициальный нефрит» для обозначения острой почечной недостаточности (ОПН).

ИН, соответствующий современному толкованию данного понятия, был впервые описан в 1898 г. Каунсильменом у больных, перенесших дифтерию и скар-

латину. Однако очень долго ИН отождествлялся исключительно с пиелонефритом и являлся прерогативой изучения урологов. И в настоящее время ИН остается плохо известным широкому кругу врачей, что связано, во-первых, с относительной редкостью заболевания, а во-вторых, с неспецифичностью большинства симптомов. Вместе с тем ИН – это в большинстве случаев заболевание с установленной этиологией, перспективное в плане лечения и профилактики.

Современная волна интереса к тубулоинтерстициальным поражениям связана как с возможностями лечения и профилактики (явно большими, чем при гломерулярных заболеваниях), так и с учащением вообще ятрогенной патологии, а также с предположением о ведущей роли интерстиция и канальцев в прогрессировании заболеваний почек.

Клиническая картина

В клинической картине тубулоинтерстициальных нефропатий важное место занимают канальцевые расстройства с преимущественным поражением того или иного отдела нефрона. Напомним, что основной функцией канальцевого аппарата, включающего в себя проксимальный каналец, петлю Генле, дистальный каналец и собирательные трубочки, является поддержание гомеостаза. В канальцах происходят процесс концентрирования мочи (всасывание воды и натрия), реабсорбция части профильтровавшихся в клубочке органических и неорганических веществ, а также секреция в просвет канальца веществ из крови или образующихся в клетках канальцев. При поражении канальцев характерны следующие симптомы:

- полиурия;
- снижение относительной плотности мочи;
- почечная глюкозурия;
- почечный несахарный диабет;
- почечный канальцевый ацидоз;
- гипо- или гиперкалиемия;
- гипоурикемия;
- канальцевая протеинурия.

По течению различают:

- острые ИН;
- хронические ИН.

Острые ИН

Характеризуются острым началом с лихорадкой, гематурией, полиурией, часто с ОПН, иногда с болями в пояснице. В зависимости от этиологии острые ИН могут быть лекарственными, вирусными, бактериальными, паразитарными, иммунными.

Этиология

К развитию лекарственного острого ИН могут приводить многие препараты, чаще всего антибиотики из группы пенициллина (пенициллин, ампициллин, оксациллин, метициллин), цефалоспорины, тетрациклины, противотуберкулезные (рифампицин, этамбутол) и др., а также нестероидные противовоспалительные препараты; особенно часто острый ИН развивается после лечения метициллином. Впрочем, случаи острого ИН описаны после лечения и многими другими препаратами, в том числе сульфаниламидами (первые описания острого лекарственного ИН), ацикловиrom, диуретиками, аллопурином, циметидином, фенилином и даже китайскими лечебными травами.

Патогенез

Наиболее признана иммунная концепция патогенеза лекарственного острого ИН, в пользу которой говорит обнаружение в 1/3 почечных биопсий мононуклеарно-клеточных инфильтратов с неказеозными гранулемами в интерстиции, возникновение реакции гиперчувствительности замедленного типа после внутривенной пробы с повреждающим лекарством, преобладание Т-лимфоцитов среди клеток инфильтрата. Иммунофлюоресцентные исследования в некоторых случаях острого ИН выявляют депозиты иммуноглобулинов и комплемента в интерстиции и на тубулярной базальной мембране, реже – линейное отложение IgG.

Клиническая картина

Клинические признаки острого лекарственного ИН разнообразны и неспецифичны, иногда к мысли об этом заболевании могут привести симптомы распространенной аллергии. В некоторых случаях первым клиническим признаком лекарственного острого ИН бывает повторная волна лихорадки после успешного лечения инфекции антибиотиками, часто в сочетании с эозинофилией, кожными высыпаниями. Характерна гематурия; протеинурия обычно умеренная, редко превышает 2 г/сут, отмечается снижение скорости клубочковой фильтрации, повышение уровня креатинина; олигурия редка, чаще отмечается полиурия. ОПН – один из основных и наиболее постоянных признаков острого ИН – выявляется одновременно с мочевым синдромом. Существенным диагностическим признаком является снижение канальцевых функций. В первую очередь следует обращать внимание на выраженное снижение относительной плотности мочи. Описаны почечный несахарный диабет, почечный канальцевый ацидоз, гипонатриемия из-за потери натрия и гиперкалие-

мия вследствие нарушения экскреции калия при метициллиновом ИН. С рифампицином связывают такие канальцевые расстройства, как повышение экскреции калия и мочевой кислоты с соответствующим снижением уровня этих веществ в крови, глюкозурию. Тетрациклины с истекшим сроком годности, а также гентамицин могут вызывать синдром Фанкони – комплексную канальцевую дисфункцию.

Из лабораторных показателей характерны анемия, повышение СОЭ, гиперпротеинемия, гипергаммаглобулинемия.

В диагностическом плане имеют значение другие (внепочечные) признаки аллергической реакции: лихорадка, кожные высыпания, артралгии, лекарственный гепатит и др. Правда, классическая триада – лихорадка, кожные высыпания и артралгии – встречается лишь в 15-20% случаев. У всех пациентов отмечалось резкое повышение СОЭ – до 40-60 мм/ч, более чем у половины – анемия, у трети – гиперпротеинемия, у подавляющего большинства – гипергаммаглобулинемия.

Критерии диагностики острого лекарственного ИН:

- временная связь с приемом лекарств;
- умеренный мочевого синдром с протеинурией, не превышающей 2 г/сут, преобладание эритроцитов в осадке мочи;
- неолитическая ОПН разной степени выраженности, не сопровождающаяся гиперкалиемией и артериальной гипертензией;
- большая частота разнообразных канальцевых расстройств, среди которых в 100% случаев встречается концентрационный дефект;
- белковые сдвиги в виде увеличения СОЭ, гиперпротеинемии и гипергаммаглобулинемии;
- анемия;
- внепочечные проявления в виде лихорадки, кожного синдрома, а также поражения печени.

Лечение

Состоит в первую очередь из немедленной отмены лекарственного препарата, приведшего к поражению почек. При отсутствии эффекта через 2-3 дня назначают глюкокортикоиды (60-80 мг преднизолона в сутки); при ОПН проводят гемодиализ.

Острые лекарственные ИН обычно имеют циклическое течение. При достаточно быстром установлении диагноза после отмены аллергизирующего препарата обычно наступает выздоровление; случаи хронизации редки, хотя период обратного развития может быть очень продолжительным. Лишь в запущенных случаях с длительным беспорядочным лечением (обычно антибиотиками, назначаемыми из-за персистирующей лихорадки) острый лекарственный ИН может принимать хроническое течение.

Лекарственный острый ИН с ОПН может развиваться и при хроническом гломерулонефрите, и не толь-

ко после применения антибиотиков, но иногда и после применения фуросемида, фенилина, аллопуринола и др.

Среди вирусных острых ИН наибольшее значение имеет геморрагическая (дальневосточная) лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС). Болезнь впервые описана на Дальнем Востоке в 30-х годах нашего столетия. Заражение происходит от инфицированных грызунов. В 1978 г. в Южной Корее выделен специфический антиген в криостатных срезах легочной ткани полевых мышей, а затем и сам вирус, названный Хантан по имени реки, в долине которой были отловлены инфицированные вирусом грызуны. В настоящее время вирус ГЛПС выделен у 55 видов животных, являющихся его носителями. Наиболее инфицированы вирусом несколько видов полевых мышей, серая и черная крысы. Однако антитела к вирусу выявлены и у таких животных, как морские свинки, собаки, цыплята и свиньи.

В России природные очаги отмечены на Дальнем Востоке, в Башкирии, на Урале. Описаны вспышки ГЛПС в Северном Китае, Южной Корее, Японии, Венгрии, Скандинавских странах. Отдельные случаи диагностируются в странах Центральной Европы.

Заболевание чаще возникает весной и осенью. Болезнь начинается лихорадкой, недомоганием, затем появляются кровоизлияния в слизистые и под кожу, тромбоцитопения, с 5-7-го дня развивается мочево-й синдром и олигурическая ОПН с выраженными электролитными сдвигами и гиперволемией. Могут наблюдаться поражение желудочно-кишечного тракта, органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, тяжелая интоксикация. Однако, как правило, именно тяжесть почечной патологии определяет прогноз болезни.

Морфологически характерны ИН и множественные кровоизлияния в почках, особенно в лоханках. Кровоизлияния обнаруживаются также под плеврой, эпикардом, капсулой селезенки и т.д. Обсуждается роль в патогенезе прямого нефротоксического действия вируса, нарушений микроциркуляторного русла, ДВС-синдрома.

Лечение направлено на борьбу с интоксикацией и проявлениями ОПН. В настоящее время начинают применять противовирусную терапию (рибовирин, специфический иммуноглобулин).

Бактериальный острый ИН полностью соответствует острому пиелонефриту.

Среди паразитарных острых ИН основное значение имеет поражение почек при лептоспирозе. Клиническая картина болезни характеризуется тяжелой интоксикацией, головной болью, лихорадкой, тахикардией. На 3-4-й день болезни, часто одновременно с желтухой и гепатолиенальным синдромом, появляются признаки поражения почек: протеинурия, эритроцит- и лейкоцитурия, олигурическая ОПН. Может наступить смерть от уремии.

Хронические ИН

Этиология

К развитию хронических ИН приводят некоторые лекарственные средства, метаболические нарушения (гиперурикемия, оксалурия, гиперкальциемия), интоксикация тяжелыми металлами (свинцом, кадмием, цинком), злокачественные новообразования, а также некоторые заболевания с четким иммунным патогенезом. В ряде случаев причину хронического ИН установить не удается (идиопатический хронический ИН).

Морфология

Ведущими морфологическими признаками являются диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстиция, склероз стромы, выраженная дистрофия или атрофия эпителия канальцев.

Клиническая картина

Определяется постепенно прогрессирующими канальцевыми расстройствами. Относительно быстро развиваются водно-электролитные нарушения, нарушения концентрационной функции почек, т. е. те функциональные сдвиги, которые при первично- клубочковых поражениях обычно являются признаком развернутой почечной недостаточности. Иногда поражается преимущественно тот или иной отдел нефрона, что приводит к определенным, свойственным именно этому отделу функциональным нарушениям: проксимальной канальцевой недостаточности с развитием проксимального канальцевого ацидоза, глюкозурии, редко – полного синдрома Фанкони или дистальной канальцевой недостаточности с развитием дистального канальцевого ацидоза, иногда с гиперкалиемией или потерей натрия (сольтеряющая почка).

Наиболее часто хронический ИН развивается при длительном регулярном приеме ненаркотических анальгетиков (анальгетических смесей). Это так называемая анальгетическая нефропатия (АН) – хронический ИН, протекающий с некрозом почечных сосочков. Механизм повреждающего действия анальгетиков связан с нарушением процессов окисления в эпителии канальцев и в интерстициальной ткани, подавлением синтеза простагландинов – главных регуляторов медуллярного кровотока в почках, а также с прямым токсическим действием лекарств на мозговой слой почки.

При морфологическом исследовании, помимо признаков хронического ИН, выявляют некроз почечных сосочков, специфическую коричневую пигментацию почечных сосочков и мочевыводящих путей и микроангиопатию сосудов мочеточника (диагностический признак злоупотребления анальгетиками).

Частота АН во всем мире (по данным патологоанатомических исследований) колеблется от 0 до 4%; как причина терминальной почечной недостаточности среди больных, находящихся на гемодиализе или перенес-

ших трансплантацию почки, АН зарегистрирована у 3% больных в Европе и у 20% в Австралии.

В первые годы изучения АН основную повреждающую роль отводили фенацетину, в связи с чем существовал термин «фенацетиновый нефрит». Затем установили, что вреден не чистый фенацетин, а анальгетические смеси, включающие в себя фенацетин. Наконец, в течение последнего десятилетия исследователи показали, что АН может развиваться и у лиц, никогда не принимавших фенацетина, но злоупотреблявших другими анальгетическими смесями. То есть фенацетин не рассматривают более как единственный нефротоксичный препарат; подчеркивается возможная повреждающая роль и других анальгетических смесей, включающих два анальгетика (особенно опасны сочетания аспирина или анальгина с парацетамолом или пиразолонами) и кофеин или кодеин; кофеин и кодеин влияют на настроение, и четко установлено, что добавление этих веществ может вызвать психологическую зависимость от препарата. В большом исследовании, проведенном в 15 европейских странах, среди 226 больных с АН, диагностированной с помощью компьютерно-томографических критериев (см. далее), 219 больных принимали 2 анальгетика и более (у 173 лиц одним из анальгетиков был фенацетин) в сочетании с кофеином и/или кодеином; у 46 больных, не принимавших фенацетина, нефротоксичность документирована для сочетаний аспирина с парацетамолом, аспирина с пиразолонами, парацетамола с пиразолонами и двух пиразолонов (Elseviers, De Broe, 1996).

АН наблюдается чаще у женщин старше 40 лет (хотя злоупотребление анальгетиками у них начинается значительно раньше), страдающих мигренью или люмбагиями, клинически проявляется умеренным мочевым синдромом (гематурия, небольшая протеинурия), полиурией, никтурией, ночными судорогами. Ранним признаком (еще в доклинической стадии) является снижение относительной плотности мочи. У 70% больных выявляется абактериальная лейкоцитурия, у 1/3 – мочевого инфекция (чаще бессимптомная). Развитие выраженной протеинурии является плохим прогностическим признаком, говорит о возможности скорого (через 1-2 года) развития терминальной почечной недостаточности.

Постепенно развивается хроническая почечная недостаточность (ХПН), которая прогрессирует медленно, сопровождается выраженной остеодистрофией и тяжелым метаболическим ацидозом. У половины больных развивается некроз почечных сосочков с макрогематурией, иногда с повторными эпизодами обструктивной ОПН с быстрым спонтанным восстановлением функции почек, рецидивами заболевания с почечной коликой, атаками острого пиелонефрита. У большинства больных папиллярный некроз протекает бессимптомно (так называемое неполное отторжение почечного некротизированного сосочка) с мини-

мальной протеинурией, микрогематурией; персистирующая макрогематурия может указывать на развитие карциномы мочевыводящего тракта.

Значительно чаще, чем при других типах хронического ИН, развивается гипертония, которая иногда может приобретать злокачественное течение. Гипертония может сочетаться с солевым истощением (вследствие потери хлорида натрия с мочой).

Осложнения АН: обструктивная ОПН (при двустороннем папиллярном некрозе), присоединение пиелонефрита, нефрокальциноза, нефролитиаза. У больных АН высок риск развития злокачественных опухолей мочевого пузыря, мочеточников, почечной лоханки, которые наблюдаются намного чаще, чем в популяции.

Заболевание диагностируется у 80% больных в стадии почечной недостаточности. В диагностическом плане имеют значение сочетание стойкой асептической лейкоцитурии с эпизодами почечной колики с макрогематурией в отсутствие нефролитиаза, полиурия, уменьшение размеров почек, анемия, не соответствующая тяжести ХПН. Elseviers и соавт. представили недавно диагностические критерии АН, основанные на компьютерно-томографическом исследовании без контраста. Уменьшение массы обеих почек в сочетании с неровными контурами или с кальцификацией сосочков с большой долей вероятности указывает на АН, даже у больных с медленно прогрессирующей (incipient) почечной недостаточностью. Компьютерная томография является наиболее подходящим методом диагностического исследования, позволяющим определить наиболее патогномичный признак – кальцификацию почечных сосочков – с чувствительностью 87% и специфичностью 97%.

При постановке диагноза следует обращать внимание на внепочечные признаки злоупотребления анальгетиками, среди которых выделяют гипохромную анемию со своеобразным бледно-желтым окрашиванием кожных покровов, поражение желудка (пептическая язва), печени (лекарственный гепатит), ранний атеросклероз с прогрессирующей ишемической болезнью сердца, психастению, преждевременное старение, раннее поседение (больные выглядят старше своих лет). Известно влияние на гонадную функцию (бесплодие, тератогенное воздействие). Язвенная болезнь желудка иногда многие годы предшествует нефропатии.

Лечение состоит в полном отказе от употребления анальгетических средств, в коррекции водно-электролитных нарушений, гипертонии, в борьбе с инфекцией мочевых путей. Замедлить прогрессирование может снижение приема калорий (без изменения приема белка) или низкобелковая диета.

АН – одна из немногих болезней почек, которые можно предупредить. Наиболее рациональный подход к предупреждению АН – это запрещение продажи без рецепта любых анальгетических смесей, содержащих два анальгетика в сочетании с кофеином и/или кодеи-

ном. В Австралии ограничение отпуска без рецептов анальгетических смесей привело к резкому уменьшению частоты АН.

К развитию хронических токсических ИН могут приводить и некоторые другие лекарства, например противоопухолевые препараты (цисплатина), литий, применяемый в психиатрической практике, препараты золота и др. Говоря о ятрогенных поражениях, следует упомянуть и о радиационном токсическом ИН, который развивается иногда при лучевой терапии больных с опухолями почки (опухоль Вильмса), яичника, яичка, забрюшинного пространства.

Среди метаболических токсических ИН наиболее часто встречаются гиперурикемическая и оксалатная нефропатии. В развитии ИН при гиперурикемии предполагается роль нескольких патогенетических механизмов – закупорки мочеточников, внутриканальцевого отложения кристаллов уратов, нефротоксического действия гиперурикемии как таковой. Оксалатная нефропатия (поражение почек при оксалурии) развивается обычно в детском возрасте как наследственный ИН или мочекаменная болезнь.

Менее часты и менее известны метаболические поражения почек, развивающиеся при гиперкальциемии и гипокалиемии.

Гиперкальциемия наблюдается при первичном и вторичном гиперпаратиреозе, саркоидозе, злокачественных новообразованиях и т. д. Отличительным морфологическим признаком является нефрокальциноз, мелкие отложения кальция часто обнаруживаются в почках при биопсии или на аутопсии, образование камней может вести к обструктивной нефропатии. Особенно характерны функциональные сдвиги, в первую очередь резкое снижение концентрационной функции почек, связанное не только со структурными нарушениями (интралюминальной обструкцией с асептическим интерстициальным воспалением), но и с влиянием кальция на регуляцию КФ и канальцевой реабсорбции, нарушением внутриклеточного транспорта кальция, снижением чувствительности канальцев к вазопрессину; обсуждается возможная роль повышенной секреции простагландинов. Клинически нефропатия характеризуется полиурией, азотемией, в половине случаев отмечается гипертония, могут наблюдаться изменения мочи.

Структурные и функциональные изменения почек развиваются при гипокалиемии (вернее, не столько при снижении уровня калия во внеклеточной жидкости, сколько при снижении содержания общего калия в организме). Морфологически наиболее характерно поражение эпителия проксимальных канальцев. Поражение интерстиция обычно не развивается, т. е. это скорее тубулопатия, чем токсический ИН. Функциональные нарушения выражены, в первую очередь, снижением концентрационной функции, изменением кислотовыделительной функции почек и тенденцией к задержке натрия, вплоть до образования отеков.

Среди факторов, приводящих к развитию хронических токсических ИН, следует упомянуть тяжелые металлы: кадмий и свинец. Кадмий, широко применяющийся в современной промышленности, приводит к возникновению нефропатии, характеризующейся проксимальной дисфункцией, вплоть до полного синдрома Фанкони.

Наконец, к токсическим интерстициальным поражениям могут приводить опухоли (внепочечные), выделяющие патологические белки, вазоактивные амины, гормоны. Наиболее изучен токсический ИН при миеломе, составляющий основу миеломной почки, связанный с избыточным образованием легких цепей иммуноглобулинов, которые в норме катаболизируются в почке – небольшое количество легких цепей, в норме фильтрующихся в клубочках, всасывается в проксимальных канальцах и разрушается там лизосомальными ферментами. При миеломной болезни гиперпродукция легких цепей приводит к тому, что они не могут полностью всосаться в проксимальных канальцах, перегружают их и накапливаются, не полностью катаболизируясь, с развитием проксимальной дисфункции, вплоть до синдрома Фанкони (миелома – самая частая причина синдрома Фанкони у взрослых). Часть легких цепей, не реабсорбированных в проксимальных канальцах, проходит в дистальные, где осаждаются с образованием цилиндров, закупоркой канальцев, развитием воспалительных инфильтратов с гигантскими многоядерными клетками. Обсуждается и возможность прямого токсического действия легких цепей на канальцы. К тубулоинтерстициальному поражению почек при миеломе могут привести также гиперкальциемия и гиперурикемия. Клиническая картина определяется прогрессирующей нефропатией, приводящей довольно быстро к развитию ХПН.

Поражение почек, похожее на миеломную почку, иногда встречается при других опухолях, при которых наблюдается гиперпродукция моноклональных иммуноглобулинов (при злокачественных лимфомах, лимфолейкозе, опухоли поджелудочной железы).

Лечение мочекаменного диатеза (уратурия, оксалурия, фосфатурия)

Лечение различно в зависимости от вида диатеза. В комплексную терапию включают укрепление нервной системы; диетотерапию; медикаментозную терапию, имеющую целью воздействия на реакцию мочи, уменьшения количества выделяемых солей и концентрации их в моче, а также усиления их выведения из организма; санаторно-курортное лечение.

Для укрепления нервной системы рекомендуется правильный режим труда и отдыха, лечебная физкультура, рациональное питание, достаточный сон, седативная терапия (гидротерапия, препараты брома, валерианы, пустырника и др.).

При уратурии (мочекислотом диатезе) больным назначают лечебный диета № 6. Разрешаются супы молочные, овощные (без бобов и щавеля), фруктовые, мясо, птица и рыба нежирных сортов в небольшом количестве 2-3 раза в неделю. Прием достаточного количества жидкости (до 1,5-2 л в день). Витамины (А, В₁, В₆, С). Ограничивают употребление пищевых продуктов, содержащих много нуклеиновых веществ и пуринов (мясо, особенно печень, мозги, почки), полностью исключают жареное мясо, бульон, спиртные напитки, какао, шоколад, натуральный кофе, острые и пряные приправы, консервы. Для снижения кислотности мочи применяют натрия гидрокарбонат, натрия цитрат, щелочные гидрокарбонатно-натриевые минеральные воды. С целью уменьшения образования мочевой кислоты назначают внутрь аллопуринол, а для усиления выведения уродан, лития карбонат, пиперазина фосфат, этамид, атофан с уротропином.

При оксалурии назначают лечебный диета № 5 с ограничением углеводов и хлорида натрия. Включают в рацион белый и черный хлеб, масло животное и растительное, молоко цельное, кефир и другие кислые молочные продукты, яйца, сыр, вегетарианские супы, мясо, рыбу и птицу в вареном виде в ограниченном количестве; блюда из теста, капусту, яблоки, груши, абрикосы, персики, виноград, дыню, кизил, айву. Жидкость до 2 л и более в день. Витамин В₆, Е. Из диеты исключают продукты, содержащие большое количество щавелевой кислоты (шпинат, щавель, бобы, какао, шоколад, чай, свекла, картофель, слива, земляника, крыжовник). Для уменьшения всасывания оксала-

тов из кишечника дают очищенный мел (карбонат кальция). Рекомендуются щелочные минеральные воды («Ессентуки», «Боржоми» и др.). С целью повышения растворимости оксалатов в моче применяют магниевые соли (сульфат магния, жженая магнезия, карбонат магния и др.).

При фосфатурии (истинной, первичной) рекомендуется лечебный диета № 14а. В пищевой рацион включают мясо, рыбу, печень, мучные блюда, овсянку, белый хлеб, супы из круп, красную смородину, кислые яблоки, настой шиповника. Витамины (С, А, В, РР). Ограничивают употребление продуктов, содержащих большое количество солей кальция – молочных продуктов, яиц, овощей, зелени и фруктов. Из диеты исключают спиртные напитки, крепкий чай, кофе, пряности, острые закуски. Введение жидкости ограничивают до 1,5-2 л. Показаны минеральные воды («Доломитный нарзан», «Трускавецкая», «Арзни»). Применяют средства, подкисляющие мочу (фосфорная, борная, бензойная, соляная кислоты, хлорид аммония, метионин и др.). Назначают средства, снижающие желудочную секрецию при гиперхлоргидрии (атропин, экстракт белладонны). Уменьшение количества фосфатов осуществляют выведением их из кишечника с помощью гидрата окиси алюминия. Одним из эффективных методов лечения фосфатурии является пенициллинотерапия (внутрь или парентерально), а также внутривенное введение новарсенола. При вторичной (ложной, симптоматической) фосфатурии – лечение воспалительного процесса в мочевых органах (антибактериальная терапия).

Определение

Острая почечная недостаточность (ОПН) – синдром временного уменьшения или прекращения функционирования нефронов, связанный с их непосредственным повреждением (гибель части клеток почечной ткани) и проходящий через некоторое время в связи с репарацией почечной ткани. Клинически к ОПН относят случаи с развитием олигоанурии (менее 200-300 мл мочи в сутки).

Этиология

1. Преренальная ОПН:
 - 1.1. Шоковые состояния, характеризующиеся тяжелыми нарушениями микроциркуляции в связи с гиповолемией, низким центральным венозным давлением и другими гемодинамическими изменениями.
 - 1.2. Тяжелые обширные поражения желудочно-кишечного тракта (инфекции, анатомические нарушения) с неукротимой рвотой, поносом.
 - 1.3. Тромбозы, тромбэмболии почечных сосудов, их механическое повреждение при операциях.
2. Ренальная ОПН:
 - 2.1. Действие токсических факторов – химических факторов (в т. ч. ядов грибов), лекарственных препаратов (сульфаниламидов, ртутных соединений, гентамицина, канамицина, стрептомицина, мономицина, цефалоспоринов), рентгеноконтрастных веществ.
 - 2.2. Собственно почечные заболевания – острый нефрит и нефриты, связанные с системными васкулитами.
3. Постренальная ОПН:
 - 3.1. Затруднение оттока мочи в связи с мочекаменной болезнью, опухолями мочевого пузыря и др.

Патогенез

- нарушение почечного, особенно коркового, кровотока и падение клубочковой фильтрации;

- тотальная диффузия клубочкового фильтрата через стенку поврежденных канальцев;
- сдавление канальцев отечным интерстицием;
- гуморальные воздействия – активация ренин-ангиотензиновой системы, гистамин, серотонин, простагландины и другие биологически активные вещества, способные вызывать нарушение гемодинамики и повреждать канальцы;
- шунтирование крови через юкстамедулярную систему;
- спазм и тромбоз артериол.

Морфологические изменения

Морфологические изменения касаются в основном канальцевого аппарата почек, в первую очередь проксимальных канальцев, и представлены дистрофией, нередко тяжелым некрозом эпителия, сопровождающимся умеренными изменениями интерстиция почек. Клубочковые нарушения обычно незначительны. Необходимо подчеркнуть, что даже при самых глубоких некротических изменениях очень быстро возникает регенерация почечного эпителия, чему способствует использование гемодиализа.

Клиническая картина

С клинической точки зрения выделяют 4 периода ОПН:

1. Период начального действия этиологического фактора.
2. Олигоанурический период.
3. Период восстановления диуреза.
4. Выздоровление.

В первом периоде преобладают симптомы того состояния, которое приводит к ОПН. Характеризуется нарастанием микроциркуляторных нарушений в почках, гибелью клеток почечных структур с одновременной гиперфункцией оставшейся почечной ткани. В этой стадии ведущими оказываются клинические проявления основного заболевания, вызвавшего ОПН, которая может проявиться снижением минутного (суточного) диуреза. Показатели азотистого обмена нормальны (уровень мочевины может слегка повышаться из-за экстраренальных причин), обнаруживаемая гиперкалие-

мия в этой стадии является следствием гемолиза или миолиза (при краш-синдроме, гемолитическом кризе, переливании несовместимой крови, синдроме массивной гемотрансфузии).

Второй период – период резкого уменьшения или прекращения диуреза – развивается вскоре после действия этиологического фактора. Нарастает азотемия, появляются тошнота, рвота, коматозное состояние. Из-за задержки натрия и воды развивается внеклеточная гипергидратация, которая проявляется увеличением массы тела, полостными отеками, отеком легких, мозга (продолжительность олигоанурического периода – от нескольких дней до 1 месяца, в среднем – 12-14 дней).

Спустя 2-3 недели олигурия-анурия сменяется периодом восстановления диуреза. Количество мочи увеличивается постепенно, через 3-5 дней диурез превышает 2 л в сутки. Вначале удаляется жидкость, накопившаяся в организме в период олигоанурии, а затем вследствие полиурии возникает опасная дегидратация с гипокалиемией. Полиурия обычно продолжается 3-4 недели, после чего уровень азотистых шлаков нормализуется и начинается период выздоровления.

Период выздоровления длительный, до 6-12 месяцев. Характеризуется исчезновением клинических признаков почечной недостаточности, анемии, ДВС-синдрома. Однако, как правило, долго имеется картина хронической инфекции мочевыводящих путей, связанной с восходящим процессом в момент отсутствия диуреза.

Таким образом, с клинической точки зрения самым тяжелым и опасным для жизни больного является период олигоанурии.

Лабораторные данные

1. Удельный вес (относительная плотность):
 - при ОПН удельный вес мочи может быть нормальным и даже очень высоким; может наблюдаться гипостенурия: удельный вес мочи ниже удельного веса плазмы – 1005-1008, что свидетельствует о грубом повреждении канальцев с изменением на обратное их свойства – концентрировать мочу.
2. Протеинурия и осадок:
 - наблюдается протеинурия, эритроцитурия, часто можно обнаружить дериваты гемоглобина (гемоллиз) и миоглобина (краш-синдром), продукты деградации фибрина.
3. Общий анализ крови:
 - уровень гемоглобина закономерно снижается на 5-7-й день заболевания (нормохромная анемия), в начале заболевания, наоборот, часто отмечается повышение уровня гемоглобина (гиповолемия, стресс-эритроцитоз); как правило, имеется умеренный лейкоцитоз со сдвигом влево, незначительное ускорение РОЭ (до 20-30 мм/час), тромбоцитопения потребления.
4. Креатинин, мочевины, калий, натрий:
 - уровень калия может быть очень высоким даже без развития анурии, уровень мочевины нарастает бы-

стрее уровня креатинина, повышение азотистых шлаков может носить скачкообразный характер, особенно в момент начала гемодиализа.

Инструментальные исследования

1. Ультразвуковая диагностика:
 - размеры почек обычные, могут быть увеличены, паренхима утолщена, иногда значительно, уплотнена.
2. Рентгенологические и радиоизотопные исследования:
 - эта группа исследований менее значима, чем ультразвуковая диагностика. Можно выявить изменения строения паренхимы, уменьшение накопления радиоизотопов, снижение их клиренса;
 - следует помнить, что при подозрении на почечную недостаточность абсолютно противопоказаны рентгеноконтрастные исследования!

Лечение

Терапия ОПН должна начинаться с профилактики ее развития. Ведущее значение в этом играет своевременное и активное лечение ДВС-синдрома с использованием гепаринотерапии, трансфузий свежзамороженной плазмы и плазмафереза. Особенно отчетливый профилактический эффект может быть получен при акушерских ДВС-синдромах, где своевременное переливание достаточных объемов свежзамороженной плазмы купирует ДВС-синдром, при этом нарушения микроциркуляции не достигают критических величин, и ОПН не развивается. Аналогичным эффектом обладает плазмаферез: при краш-синдроме проведенный в первые сутки декомпрессии плазмаферез (вкупе с гепарином и свежзамороженной плазмой) позволяет избежать развития олигоанурии в 70-80% случаев, при послеродовом пельвиоперитоните плазмаферез производит нефропротективное действие. Плазмаферез показан как средство профилактики при гемолитических, гнойно-септических состояниях, переливаниях иногрупповой крови, синдроме массивных гемотрансфузий.

В начальном периоде ОПН необходимо наполнить русло, контролируя кровенаполнение по центральному венозному давлению (ЦВД), стабилизировать АД (лучше использовать контролируемую гипертензию с помощью допамина, который, наряду с хорошим вазопрессорным действием, обладает выраженными дезагрегационными свойствами и отчетливо улучшает почечный кровоток; менее рационально использовать норадреналин или преднизолон). Контроль ЦВД и минутного (почасового или суточного) диуреза важен и с точки зрения возможной ятрогенной гипергидратации, особенно легко развивающейся при современной интенсивной трансфузионной терапии, проводимой без должного контроля. Желательно воздерживаться и от препаратов калия, во всяком случае, если нет возможности быстрого определения его уровня в крови.

При олигоурии допустимо однократное использование с целью детоксикации плазмафереза, гемосорбции, энтеросорбции, однако эти методы не могут полноценно заменить гемодиализ и его аналоги, перечисленные выше, и обязателен срочный перевод больных на специализированное лечение.

При анурии, продолжающейся более суток, необходимо начать проведение операций по очищению крови, вне зависимости от показателей креатинина, мочевины, калия.

Гемодиализ проводят ежедневно по 2,5-3 часа, ультрафильтрация должна быть адекватна объему введенной жидкости. Показано сочетание гемодиализа и плазмафереза, что статистически значимо сокращает сроки лечения искусственной почкой и длительность периода анурии. Удобна и перспективна при ОПН постоянная артериовенозная гемофильтрация, значительным дезинтоксикационным эффектом обладает гемодиофильтрация.

Весь период пребывания пациента на гемодиализе проводится лечение гепарином, дезагрегантами, свежезамороженной плазмой. Такая терапия позволяет устранить геморрагический синдром, внутрисосудистый гемолиз, присущий ДВС-синдрому, и практически полностью отказаться от гемотрансфузий с целью коррекции анемии: устранение ее причин делает анемию менее выраженной.

Как правило, больным с ОПН необходимо применять антибактериальные препараты; если больной получает гемодиализ, то дозировка этих препаратов обычная. Не следует сочетать два антибиотика с нефротоксическим действием, хотя они могут быть использованы в среднетерапевтических дозах по отдельности. Антибактериальная терапия становится более актуальной в фазу полиурии, когда появляются симптомы пиелонефрита, причем флора, как правило, относится к внутрибольничным, резистентным штаммам.

Полиурическая стадия требует применения большого количества жидкости и солей, адекватного потерям этих элементов (до 7-10 л в сутки, растворы должны быть сбалансированы по ионному составу и pH). Удобны растворы серии «Ионостерил» («FRESENIUS»), расфасованные в упаковки по 4,5 л и имеющие разнообразный ионный состав.

Обычно на этой стадии исчезают клинические признаки ДВС-синдрома, соответственно терапия может быть ограничена гепарином и дезагрегантами.

Пиелонефрит может принимать затяжной хронический характер, что делает необходимым проведение длительных курсов антибактериальной терапии и после формального выздоровления от ОПН.

Определение

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) — это конечная фаза любого прогрессирующего поражения почек, представляет собой постепенное и постоянное ухудшение клубочковых и канальцевых функций почек такой степени, что почка не может больше поддерживать нормальный состав внутренней среды.

Совокупность клинических и лабораторных симптомов, развивающихся при ХПН, называется уремией.

Эпидемиология

Распространенность ХПН колеблется в очень широких пределах: от 18-19 (в Швейцарии, Дании, Австрии) до 200 (по данным нефрологических центров США, Германии, Швеции) на 1 млн населения в год (речь идет о ХПН, требующей лечения гемодиализом).

Этиология

1. Заболевания, протекающие с первичным поражением клубочков: хронический гломерулонефрит, подострый (злокачественный) гломерулонефрит.
2. Заболевания, протекающие с первичным поражением канальцев и интерстиция: хронический пиелонефрит, интерстициальный нефрит.
3. Обструктивные нефропатии: мочекаменная болезнь, гидронефроз, опухоли мочеполовой системы.
4. Первичные поражения сосудов: злокачественная гипертония, стеноз почечных артерий, гипертоническая болезнь.
5. Диффузные болезни соединительной ткани: системная красная волчанка, системная склеродермия, узелковый периартериит, геморрагический васкулит.
6. Болезни обмена веществ: сахарный диабет, амилоидоз, подагра, гиперкальциемия (в частности, отравление витамином Д).
7. Врожденные заболевания почек: поликистоз, гипоплазия почек, синдром Фанкони, синдром Альпорта и др.

Из всех вышеперечисленных причин на долю хронического гломерулонефрита и хронического пиело-

нефрита приходится 80%. Среди остальных нозологических форм наиболее часто к уремии приводят амилоидоз, сахарный диабет и поликистоз почек.

Классификация

Согласно современной классификации (Н. А. Лопаткин с соавт., 1975 г. с дополнениями) выделяют 4 стадии ХПН:

1. Латентная стадия ХПН характеризуется скудностью субъективных и объективных симптомов. Клубочковая фильтрация снижена до 50-60 мл/мин., осмолярность мочи находится в пределах 400-500 мосм/л. Отмечается увеличение экскреции сахаров, дизаминацидурия, периодическая протеинурия.

2. Компенсированная стадия ХПН — мочевины и креатинина крови в пределах нормы, суточный диурез увеличен до 2-2,5 л за счет снижения канальцевой реабсорбции. Клубочковая фильтрация снижена до 30 мл/мин., осмолярность мочи снижена до 350 мосм/л. Могут возникать электролитные сдвиги за счет периодических увеличений натрийуреза. Отмечается незначительная диспепсия, сухость во рту, утомляемость, полидипсия, изостенурия.

3. Интермиттирующая стадия ХПН характеризуется дальнейшим снижением клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции. Периодически появляется гиперазотемия в пределах 13-16 ммоль/л по мочевины и 200-350 мкмоль/л по креатинину. Клубочковая фильтрация снижена до 25 мл/мин. и более. Развивается ацидоз. Клинически характерна периодическая смена улучшения и ухудшения состояния больного. Периоды ухудшения связаны с обострением основного заболевания или присоединением интеркуррентных заболеваний (ОРВИ и др.). Могут отмечаться нарушения водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния. При отсутствии адекватного лечения болезнь переходит в следующую стадию.

4. Терминальная стадия ХПН характеризуется прогрессирующим развитием проявлений уремии. Клубочковая фильтрация снижается до 15 мл/мин. и ниже, уровень мочевины плазмы возрастает до 25 ммоль/л и выше, увеличивается ацидоз, нарастает дисэлектролите-

мия и нарушения всех видов обмена веществ. Улучшение состояния без диализа невозможно. Выделяют 3 периода клинического течения терминальной стадии ХПН:

- период I – водовыделительная функция сохранена (диурез 1 л и более), резко снижен клиренс до 15-10 мл/мин., гиперазотемия 16-30 ммоль/л по мочеvine с тенденцией к росту, компенсированный ацидоз, водно-электролитных нарушений нет. Лечение: гемодиализ, пересадка почки;
- период IIa – олигоанурия (диурез менее 300 мл при осмолярности мочи 300-400 мосм/л), задержка жидкости, дисэлектролитемия, гиперазотемия выше 33 ммоль/л по мочеvine, ацидоз. Обратимые изменения со стороны сердечно-сосудистой системы и других внутренних органов. Артериальная гипертензия. Недостаточность кровообращения II ст. Лечение: гемодиализ, пересадка почки с тепловой ишемией до 15 мин.;
- период IIб – те же признаки, что и в IIa, но более тяжелая сердечная недостаточность с нарушением кровообращения по большому и малому кругам кровообращения. Артериальная гипертензия. Лечение: гемодиализ или перитонеальный диализ;
- период III – тяжелая уремия, гиперазотемия (креатинин 1100 мкмоль/л, мочеvine 66 ммоль/л и выше), декомпенсированная сердечная недостаточность, сердечная астма, анасарка, дистрофия печени и других внутренних органов. Лечение: перитонеальный диализ, гемосорбция.

Клиническая картина

В клинической картине ХПН на первый план выступают общие симптомы – слабость, сонливость, утомляемость, апатия (уремическая энцефалопатия), мышечная слабость. С задержкой уремических токсинов связан кожный зуд (иногда мучительный), носовые кровотечения, кровотечения из десен, желудочно-кишечные, маточные кровотечения, подкожные геморрагии. При длительной задержке мочевины развивается уремическая подагра с характерными болями в суставах и тофусами. Ярким признаком уремии является диспептический синдром: тошнота, рвота, икота, потеря аппетита вплоть до отвращения к пище, понос (реже запоры). Полиурия и никтурия являются ранними признаками почечной недостаточности. Довольно рано развивается гипопластическая анемия, связанная со снижением выработки эритропоэтина почками. Характерны лейкоцитоз и умеренная тромбоцитопения.

При осмотре обращает на себя внимание бледно-желтый цвет лица (анемия плюс задержка урохромов), синяки на руках и ногах. Кожа сухая со следами расчесов. Язык сухой, коричневатый. При выраженной уремии изо рта ощущается запах мочи. Моча очень светлая (за счет низкой концентрации и отсутствия урохромов). Прогрессирование ХПН ведет к развитию артериальной гипертензии с признаками злокачественно-

го течения. Гипертензия ускоряет прогрессирование почечной недостаточности. Сочетание гипертензии с анемией и тяжелыми электролитными нарушениями приводит к поражению сердца. В результате прогрессирует сердечная недостаточность вплоть до анасарки. Одним из типичных признаков поражения сердца при ХПН считается развитие фибринозного или выпотного перикардита. Шум трения перикарда называется «похоронный звон», поскольку его появление считается крайне неблагоприятным прогностическим признаком.

По мере прогрессирования ХПН нарастает неврологическая симптоматика, появляются судорожные подергивания, усиливается энцефалопатия вплоть до развития уремической комы с большим шумным ацидотическим дыханием типа Куссмауля.

Характерна склонность к инфекциям. Часто бывают пневмонии, которые резко ухудшают функцию почек.

Лабораторные данные

1. Общий анализ крови:

- при ХПН практически у всех больных наблюдается снижение гемоглобина на ранних этапах заболевания, обычно уровень гемоглобина коррелирует со степенью почечной недостаточности, больные, как правило, хорошо адаптированы к анемии; чаще обнаруживается лейкопения, чем лейкоцитоз (иногда – агранулоцитоз), сдвиг влево нередко выявляется и без признаков инфекции, при развитии последней характерна токсическая зернистость нейтрофилов. РОЭ обычно повышено, нередко до 60-80 мм/ч, что не соответствует концентрации эритроцитов в крови, уровень тромбоцитов может снижаться при выраженном ДВС-синдроме.

2. Удельный вес (относительная плотность):

- удельный вес мочи при ХПН равен таковому плазмы и составляет около 1,011-1,013 – изостенурия: при исследовании по Зимницкому эта величина мало изменяется в течение суток.

3. Протеинурия и осадок:

- в моче стойкая умеренная протеинурия, глюкозурия, осадок, как правило, скудный (за исключением амилоидоза – высокая протеинурия, поликистоза и обострения пиелонефрита – гематурия и лейкоцитурия); важнейший признак – низкий удельный вес.

4. Креатинин, мочеvine, калий, натрий сыворотки:

- при ХПН уровень креатинина коррелирует со степенью выраженности почечной недостаточности (за редким исключением) и общим состоянием больного. Уровень калия и натрия могут быть низкими при полиурии (иногда и при олигоурии), но чаще гиперкалиемия соответствует степени утраты фильтрационной способности, определяемой по клиренсу креатинина (проба Реберга).

Инструментальные исследования

1. УЗИ почек:
 - размеры почек уменьшены (кроме поликистоза и амилоидоза), паренхима истончена (толщина менее 1 см) и уплотнена.
2. Рентгенологические и радиоизотопные исследования:
 - эта группа исследований менее значима, чем ультразвуковая диагностика. Можно выявить изменения строения паренхимы, уменьшение накопления радиоизотопов, снижение их клиренса;
 - следует помнить, что при подозрении на почечную недостаточность абсолютно противопоказаны рентгеноконтрастные исследования.

Лечение

Консервативное лечение ХПН преследует две задачи:

1. Уменьшить скорость прогрессирования заболевания.
2. Устранить (или уменьшить) его клинические проявления.

Схематично можно представить консервативную терапию ХПН в следующем виде:

1. Диетические мероприятия:
 - 1.1. Уменьшение белка животного происхождения до 0,3-0,5 г/кг веса тела в сутки при обязательном назначении препаратов кетоаналогов аминокислот (в частности, Кетостерила).
 - 1.2. Обеспечение высокой калорийности пищи (2800-3000 ккал/сут) за счет включения жиров (с учетом переносимости), углеводов (с учетом возможного сопутствующего сахарного диабета) и пищевых добавок (в частности, Реналайта).
 - 1.3. Ограничение, вплоть до полного исключения, поваренной соли при артериальной гипертензии (обязателен контроль уровня натрия, при его снижении ниже нормы, при развитии гипотензии – нужно добавлять соль в рацион).
 - 1.4. Увеличение водной нагрузки под контролем волевических показателей, не допуская развития сердечной недостаточности, отечного синдрома (возможны небольшие отеки стоп, пастозность голеней) и неконтролируемой артериальной гипертензии.
2. Применение фитопрепаратов, стимулирующих диурез, снижающих количество азотистых шлаков, обладающих уроантисептическими свойствами:
 - 2.1. Применение Хофитола (экстракт из листьев артишока), особенно у больных с нетяжелой инфекцией мочевых путей, по 1-2 табл. 3 раза в день.
 - 2.2. Применение чеснока, обладающего антиагрегантным и уроантисептическим действием.
3. Мероприятия, направленные на улучшение микроциркуляции, снижение скорости склерозирования почечной ткани:

- 3.1. Длительное использование малых доз гепарина или фраксипарина, антиагрегантов (трентал), стимуляторов фибринолиза (препараты никотиновой кислоты).
- 3.2. При выраженном ДВС-синдроме (тромботические и геморрагические проявления) – использование свежезамороженной плазмы.
- 3.3. Применение ингибиторов АПФ, обладающих способностью снижать скорость прогрессирования склеротических изменений в клубочках за счет ингибирования факторов роста *in situ*, уменьшения агрегационной активности тромбоцитов.
4. Симптоматическая терапия:
 - 4.1. Гипотензивная терапия для поддержания уровня АД в пределах 160-170/90-100 мм рт. ст., преимущественно с применением α_1 -адреноблокаторов.
 - 4.2. Антибиотикотерапия по показаниям (иногда непрерывная, многомесячная, с использованием одного препарата) с учетом чувствительности, возможной нефротоксичности, с поправкой доз на уровень клубочковой фильтрации.
 - 4.3. Назначение препаратов производится с учетом возможного синергичного или антагонистического их совместного действия.
 - 4.4. Уремический зуд, полинейропатия, прогрессирующая анемия, тяжелая артериальная гипертензия требуют применения плазмафереза.
 - 4.5. Следует помнить, что стероиды ускоряют склеротические процессы, поэтому при присоединении почечной недостаточности от них либо отказываются вовсе, либо ограничивают дозу.
5. Дезинтоксикационная терапия:
 - 5.1. Применение энтеросорбентов – активированного угля или энтеродеза в дозе 15-20 г в сутки – способствует уменьшению уремической интоксикации и повышает качество жизни.
 - 5.2. Плазмаферез используется на консервативном этапе как средство дополнительной дезинтоксикации при мучительном кожном зуде и полинейропатии, причем чем раньше начали проводить процедуры, тем выраженнее терапевтический эффект.

Показаниями к началу программного гемодиализа являются:

- снижение клубочковой фильтрации ниже 10 мл/мин.;
- снижение суточного диуреза ниже 1000 мл в сутки;
- гиперкалиемия выше 6 ммоль/л;
- тяжелая артериальная гипертензия.

Относительными противопоказаниями, ухудшающими прогноз терапии гемодиализом, являются:

- пожилой возраст;
- полиорганная патология: выраженный атеросклероз, ишемическая болезнь сердца с нарушениями ритма, тяжелой стенокардией, сахарный диабет, си-

- темная красная волчанка, персистирующий или хронический активный гепатит, цирроз печени;
- тяжелые или хронические инфекции;
- тяжелая артериальная гипертензия с выраженной сердечной недостаточностью;
- выраженная атопия, аллергические реакции на антибиотики;
- тяжелое и крайне тяжелое состояние пациента, в том числе связанное собственно с уремией;
- психическая несовместимость пациента с медицинским персоналом, невозможность выполнения им диетических и иных ограничений, бесперспективность с точки зрения социальной реабилитации пациента (эти факторы могут быть использованы только в крайних случаях, так как они трудно объективизируются и могут являться причиной судебного преследования медицинского персонала со стороны пациента или его родственников).

Абсолютным противопоказанием к проведению гемодиализа является наличие кровотечения (невозможность введения гепарина для стабилизации крови во время процедуры).

Во время лечения программным гемодиализом назначают высококалорийную диету, полноценную с точки зрения белка, диетические ограничения касаются продуктов, содержащих калий (фрукты), и ограничивается потребление жидкости (прирост массы тела между двумя процедурами гемодиализа не должен превышать 2-3 кг).

В последнее время в ряде клиник стали использовать в качестве альтернативы гемодиализу программный перитонеальный диализ.

Желательно максимально реабилитировать больного в социальном плане – больные должны работать или учиться. Некоторые больные охотно работают в отделениях гемодиализа. Работающие больные имеют меньшее число осложнений, дольше живут, легче переносят процедуры. Неоправдан перевод этой группы пациентов в инвалиды 1-й группы, хотя, на первый взгляд, такое решение является наиболее гуманным. Интерес к жизни, работа, учеба, участие в общественной жизни являются важными составляющими частями терапии ХПН.

Кроме базисной дезинтоксикационной терапии проводится лечение осложнений. При уремическом зуде, полиневропатии, интоксикации, неконтролируемой артериальной гипертензии, при присоединении инфек-

ционных осложнений используют и другие методы экстракорпорального воздействия на кровь – плазмаферез, гемодиализацию, гемосорбцию.

Лечение нефрогенной анемии складывается из адекватной программы гемодиализа, профилактики и своевременной терапии различных осложнений ХПН (инфекции, артериальная гипертензия), коррекции ДВС-синдрома. У ряда больных, при отсутствии осложнений и адекватном гемодиализе, удается значительно повысить уровень гемоглобина за счет проведения плазмафереза (удаление ингибиторов эритропоэза). В последнее время широко используется активация эритропоэза рекомбинантным эритропоэтином, однако эта терапия дорога, осложняется тяжелой артериальной гипертензией, тромбозами, синдромом Рейно, быстрым прогрессированием атеросклероза. Возможно уменьшение количества вводимого эритропоэтина при одновременном проведении лечения плазмаферезом. Кроме того, при быстром нарастании массы эритроидных клеток может развиваться относительный дефицит железа (потребление), что требует назначения препаратов железа. Эффективность терапии анемии вначале оценивается по ретикулоцитарному кризу (существенному увеличению содержания ретикулоцитов в 2-10 раз) через 3-4 недели от начала лечения; уровень эритроцитов и гемоглобина увеличивается не ранее 2 месяцев от начала лечения.

Лечение остеопороза проводится активными метаболитами витамина D_3 , увеличивающими всасывание кальция, и препаратами, интенсифицирующими усвоение кальция костной тканью (кальцитрин, миокальцик).

При удовлетворительном самочувствии больного, находящегося на лечении программным гемодиализом, возникает вопрос о трансплантации трупной почки. Есть мнение, что трансплантация почки не является альтернативой гемодиализу, но по социальным показаниям (невозможность обеспечить всех нуждающихся гемодиализом) она должна выполняться широко. Эффективность трансплантации почки (частота нормального функционирования трансплантата в течение нескольких лет) при применении современных цитостатических препаратов (сандимун) составляет около 80%. При развитии отторжения (острого или хронического) больного вновь переводят на лечение программным гемодиализом, а в последующем можно выполнить повторную трансплантацию.

Часть VI

РЕВМАТОЛОГИЯ

Глава 1.	Учение о соединениях костей — артросиндесмология	606
Глава 2.	Патохимия соединительной ткани	608
Глава 3.	Ревматоидный артрит	610
Глава 4.	Иммунопатология ревматоидного артрита	616
Глава 5.	Клиническая фармакология противовоспалительных, противоревматических средств	619

Прерывные соединения костей – суставы, или синовиальные соединения, *articulationes synoviales*, являются наиболее распространенным видом сочленения костей человека, создающим условия высокой подвижности его тела. Сустав называется *простым*, *articulatio simplex*, если в его образовании участвуют две кости, и *сложным*, *articulatio composita*, если его образуют три кости и более.

Каждый сустав имеет обязательные структурные элементы, без которых соединение костей не может быть отнесено к суставам, и вспомогательные образования, определяющие структурные и функциональные отличия одного сустава от других.

Суставные хрящи, *cartilage articulares*, обычно построены из гиалинового хряща, реже волокнистого. Эти хрящи покрывают поверхности костей, которыми сочленяющиеся кости обращены друг к другу. Следовательно, одна поверхность суставного хряща сращена с покрываемой им поверхностью кости, а другая свободно выстоит в сустав.

Суставная капсула, *capsula articularis*, окружает в виде замкнутого чехла сочленяющиеся концы костей и, не переходя на суставные поверхности, продолжается в надкостницу этих костей. Капсула построена из волокнистой соединительной ткани и состоит из двух слоев – мембран. Наружная, *фиброзная мембрана*, *membrana fibrosa (stratum fibrosum)*, построена из плотной волокнистой соединительной ткани и выполняет механическую роль. Изнутри она переходит в *синовиальную мембрану*, *membrana synovialis (stratum synoviale)*. Синовиальная мембрана образует *синовиальные складки*, *plcae synoviales*. Эта мембрана выделяет в сустав *синовиальную жидкость (синовия)*, *synovia*, которая смачивает суставные поверхности костей, питает суставной хрящ, выполняет функцию амортизатора, а также изменяет подвижность сустава по мере изменения своей вязкости. Рабочая поверхность мембраны увеличивается не только за счет синовиальных складок, но и за счет *синовиальных ворсинок*, *vilii synoviales*, обращенных в суставную полость.

Вспомогательные образования суставов разнообразны. К ним относятся связки, *ligamenta*; суставные дис-

ки, *disci articulares*; суставные мениски, *menisci articulares*; суставные губы, *labra articularia*.

Суставные диски – это прослойки гиалинового или волокнистого хряща, вклинивающиеся между суставными поверхностями костей. Они крепятся к капсуле сустава и делят суставную полость на два этажа. Диски увеличивают соответствие (конгруэнтность) суставных поверхностей, а следовательно, объем и разнообразие движений. Кроме того, они служат амортизаторами, снижая толчки и сотрясения при движении. Такие диски имеются, например, в грудино-ключичном и височно-нижнечелюстном суставах.

Суставные мениски в отличие от дисков – это не сплошные хрящевые пластинки, а серповидные образования из волокнистого хряща. Два мениска, правый и левый, находятся в каждом коленном суставе; они прикрепляются наружным краем к капсуле, ближе к большеберцовой кости, а острым внутренним краем свободно выстоят в полость сустава. Мениски разнообразят движения в суставе и служат амортизаторами.

Суставы различаются по форме суставных поверхностей и степени подвижности сочленяющихся костей. По форме суставных поверхностей выделяют: *шаровидные (чашеобразные) суставы*, *articulationis spheroidae (cotyliae)*; *плоские*, *articulationes pinae*; *эллипсоидные*, *articulationes ellipsoideae (condylares)*; *седловидные*, *articulationes sellares*; *овоидные*, *articulationes ovoidales*; *цилиндрические*, *articulationes trochoideae*; *блоковидные*, *ginglymus*; *мышцелковые*, *articulationes bicondylares*.

Суставы, в которых движение вокруг одной из трех осей исключено и возможно только вокруг двух осей, называются *двуосными*. К двуосным относятся эллипсоидные суставы (например, лучезапястный сустав) и седловидные (например, запястно-пястный сустав I пальца кисти).

Одноосными считаются цилиндрические и блоковидные суставы. В цилиндрическом суставе образующая движется параллельно оси вращения. Примером такого сустава может служить атлантоосевой срединный сустав, ось вращения в котором проходит вертикально, через зуб II шейного позвонка, а также проксимальный лучелоктевой сустав.

Мыщелковые суставы, articulationes bicondylares, являются видоизмененными эллипсовидными суставами.

В некоторых суставах системы скелета движения возможны только одновременно с движениями в соседних суставах, т. е. анатомически изолированные суставы объединяются общностью функции. Такую функциональную комбинацию суставов необходимо учитывать при изучении их строения и анализе структуры движений.

Правила исследования костно-мышечной системы

При исследовании костно-мышечной системы необходимо в одинаковой степени обращать внимание как на анатомические изменения, так и на нарушение функций.

Обращаем внимание на следующие моменты:

1. Ограничение нормального объема движений или чрезмерная подвижность сустава (гипермобильность). Уменьшение объема движений возможно при артрите, воспалении периапартулярных тканей, их фиброзе.
2. Признаки воспаления:
 - отек вокруг сустава. Отек может быть обусловлен вовлечением синовиальной оболочки, которая становится пастозной при пальпации, или чрезмерным образованием жидкости в полости сустава. Иногда причиной отека может быть не сам сустав, а периапартулярные ткани, такие, как сухожилия, сухожильные влагалища, синовиальные сумки и жировые ткани. Травма любой из этих тканей вызывает отек. Пастозная, тестоватая при пальпации синовиальная оболочка свидетельствует о синовите. Флюктуация при пальпации является признаком наличия выпота в полости сустава. Синовит часто сопровождается скоплением жидкости в полости сустава;
 - болезненность тканей вокруг сустава. Необходимо попытаться установить, какое конкретно анатомическое образование болезненно. Болезненность наблюдается при артрите, бурсите, тендините, остеомиелите;
 - локальное повышение температуры. Тыльной поверхностью своих пальцев сравниваем температуру пораженного сустава и симметричного ему здорового, или, если поражены оба сустава, со смеж-

ными участками кожи. Болезненность и локальное повышение температуры над утолщенной синовиальной оболочкой свидетельствуют об артрите;

– покраснение кожи над суставом. Это наиболее редкий из признаков, встречающихся при воспалении суставов. Покраснение кожи над болезненным суставом позволяет думать о гнойном или подагрическом артрите или о возможности ревматического поражения.

3. Крепитацию. Крепитация представляет собой ощущаемый или даже слышимый при пальпации хруст, возникающий при движениях сустава или сухожилия. Клиническое значение крепитации возрастает при ее сочетании с другими симптомами. Похрустывание или щелканье, которые вызываются скольжением сухожилий или связок по кости, могут наблюдаться и в норме (например, в коленных суставах). Нежный хруст может ощущаться над воспаленным суставом. Более грубый хруст свидетельствует об изменениях суставного хряща (например, при воспалении сустава или остеоартрите). Скрип, напоминающий трение кожи, может наблюдаться при воспалении сухожильного влагалища.
4. Деформации:
 - вызванные ограничением движений. Наблюдаются при контрактуре Дюпюитрена, сгибательной деформации бедра;
 - вызванные смещением костей. Наблюдаются при О-образном искривлении ног и вальгусной деформации коленных суставов.
5. Состояние тканей, окружающих сустав. Возможны атрофии мышц, образование подкожных узелков и изменения кожи. Подкожные узелки могут пальпироваться при ревматоидном артрите или ревматизме.
6. Мышечную силу. Мышечная слабость и атрофия наблюдаются при ревматоидном артрите.
7. Симметричность поражения. Обращаем внимание на то, что поражено сразу несколько суставов или только один-два, и носит ли поражение симметричный характер. Поражение только одного сустава свидетельствует о бактериальном артрите. Для ревматоидного артрита характерно поражение нескольких суставов, поражаются обычно симметричные суставы.

Соединительная ткань входит в состав хрящей, сухожилий, связок, матрикса костей, она выполняет роль подкладки для кожи и слизистых, участвует в фиксации кровеносных сосудов, составляет основу межклеточного связывающего вещества в паренхиматозных органах (печени, мышцах). Поддерживающая и механическая функции соединительной ткани обеспечиваются внеклеточными нерастворимыми нитями высокополимерных соединений, которые погружены в матрикс, или основное вещество. Синтез нерастворимых нитей и растворимого матрикса осуществляют хондроциты, фибробласты, кроме которых здесь присутствуют и другие клетки макрофаги, тучные клетки и в меньшем количестве недифференцированные клетки. Главными составными частями основного вещества являются гликозаминогликаны (мукополисахариды), коллаген, эластин и ретикулин.

Гликозаминогликаны содержат N-ацетилгексозамины, глюкозу, галактозу, маннозу, фукозу и N-ацетилнейраминовую кислоту (сиаловая кислота). Кислые гликозаминогликаны отличаются высоким содержанием урновых кислот (глюкуроновой, идуруновой) и сульфатов. Важнейшие представители: гиалуриновая кислота, хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат и гепарин.

Коллаген является составной частью нерастворимых нитей, это наиболее распространенный белок в организме (25-33% от общего содержания белка). Образуется в мезенхимальных клетках из проколлагена путем гидроксирования в молекуле остатков пролина с образованием гидроксипролина. Гидроксирование осуществляется при участии в качестве кофакторов двухвалентного железа, аскорбиновой кислоты и 2-оксoglутарата.

Сплетения коллагеновых фибрилл образуют нерастворимый коллаген – надмолекулярную структуру. Коллагеновая фибрилла с молекулярной массой 300 кДа состоит из трех полипептидных цепей (1000 аминокислотных остатков). Из аминокислот чаще других повторяются глицин, пролин, гидрооксипролин и гидрооксисилизин.

Эластин и ретикулин сходны с коллагеном. Коллаген является главным белком так называемой белой соединительной ткани, эластин же преобладает в желтой.

Нарушения функционирования соединительной ткани

Физиологическое ускорение мезенхимального обмена веществ в юношеском возрасте – частное проявление ускоренного обмена веществ в целом. Патологическое ускорение обменных процессов сопровождает многие заболевания, в частности, ревматические и инфекционные болезни, артрозы, фиброз легких, атеросклероз, легочную эмфизему, циррозы печени, латиризм. При этом поражается основное вещество, подвергаясь гиалиновому, мукоидному и фибриноидному перерождению, нарушаются проницаемость и коллоидное состояние межклеточного вещества. Различные воздействия в зависимости от характера раздражителя могут вызывать местные и общие изменения в соединительной ткани.

Мукополисахаридозы – следствие врожденных дефектов лизосомальных ферментов, которые участвуют в метаболизме мукополисахаридов. Эти дефекты могут приводить к избыточному накоплению или выведению мукополисахаридов.

В зависимости от энзимодефекта мукополисахаридозы подразделяют на ряд типов.

Тип I (болезнь Пфаундлера-Гурлера, или гаргоилизм) следствие дефицита α -L-идурунидазы (К.Ф.3.2.1.76) фермента, гидролизующего идурунозные связи в десульфатированных дерматанах. Дефицит идурунидазы приводит к накоплению дерматан и гепарансульфатов.

Проявления: гаргоилизм – карликовый рост, непропорциональность головы и туловища (большая уродливая голова, короткие шея и конечности), слабоумие, гепато- и спленомегалия, помутнение роговицы, глухота.

Лабораторные данные: высокое содержание мукополисахаридов в моче и лимфоцитах, высокое содержание в моче гепарансульфата при низком содержании или полном отсутствии хондроитинсульфата.

Тип II (болезнь Гунтера) – дефект сульфидуранатсульфатазы, сопровождающийся накоплением гепа-

ран- и дерматансульфата. Течение более легкое, чем при типе I.

Лабораторно: то же.

Тип III (болезнь Санфилипо) – дефицит гепаринсульфатазы (К.Ф.4.2.2.8) или N-ацетил-О-гексозаминидазы (К.Ф.3.2.1.52) (типы IIIa и IIIb, соответственно). В обоих случаях происходит накопление гепарансульфата.

Проявления: слабоумие, легкие деформации скелета.

Тип IV (болезнь Моркио) – энзимодефект N-ацетилгалактозаминосульфатазы (К.Ф.3.1.6.4). Патогенетическим моментом является накопление кератансульфатов и хондроитин-6-сульфатов. Проявления близки по картине к гаргоилизму: задержка роста, деформация позвоночника, диспропорция туловища и конечностей, умственная отсталость, помутнение роговицы. Как и при гаргоилизме, увеличено содержание мукополисахаридов в моче, причем в составе мукополисахаридов при этом заболевании отсутствуют идуроновые кислоты.

Тип V (болезнь Ульриха) – накопление дерматан- и гепарансульфатов. Основное проявление – помутнение роговицы.

Тип VIa (болезнь Марото) обусловлен дефицитом γ -галактозидазы (К.Ф.3.2.1.23), приводящим к накоплению дефектных кератан-, дерматан- и гепарансульфатов.

Тип VIb (болезнь Марото-Ламп) связан с дефектом арилсульфатазы В (К.Ф. 3.1.6.1), приводящим к накоплению кератан-, дерматан- и гепарансульфатов. Проявляются типы VIa и VIb деформациями скелета, помутнением роговицы.

Тип VII (болезнь Слая) обусловлен дефицитом β -D-глюкуронидазы (К.Ф.3.2.1.31), сопровождается накоплением и выделением хондроитин-4-сульфата, кератансульфата. Проявления: малый рост, умственная неполноценность, деформация скелета, гепатоспленомегалия.

Острая ревматическая лихорадка как острый эпизод развития ревматизма этиологически обусловлена β -гемолизующим стрептококком серологической группы А (стрептококк гноеродный), который индуцирует аллергически гиперэргическое повреждение мезенхимальной ткани, что проявляется деполимеризацией гликозаминогликанов, фибриноидным перерождением основного вещества соединительной ткани, появлением ревматических узелков. Возможно образование перекрестных антител класса IgG как к стрептококкам, так и к клеткам миокарда.

Проявления: острый полиартрит, поражения нервной системы по типу малой хореи, поражение сосудов, поражение миокарда и перикарда (миокардит или перикардит как проявления полисерозита), эндокардит, проявление ревматоидных узелков в коже и подкожной клетчатке, кольцевидная эритема.

Лабораторные данные: 1) присутствие антител (антистрептолизин, анти-НАД-аза, антигиалуронидаза,

антидезоксирибонуклеаза); 2) повышенный антистрептолизиновый титр выявляется у 75-80% больных; 3) диспротеинемия, выражающаяся ростом содержания иммуноглобулинов, гликопротеинов, гексозамина, появлением С-реактивного белка и гиперфибриногемией; 4) повышение содержания галактозамина, глюкозамина и белковосвязанных гексоз в сыворотке крови; 5) выявление антител к эндомиокарду, скелетной мускулатуре, периартикулярным или артикулярным тканям.

Ревматоидный полиартрит – заболевание, в основе которого лежит острый или подострый синовит, распространяющийся на крупные и, гораздо реже, на мелкие суставы. Этиопатогенетическим моментом заболевания является аутоагрессия: в лимфатических и плазматических клетках, в селезенке, синовиальной жидкости и ревматических узлах образуется ревмофактор – иммуноглобулины-антитела. Гранулоциты в синовиальной жидкости фагоцитируют IgG-ревмофакторы-иммунокомплекс. При разрушении фагоцитирующих клеток высвобождаются в синовиальную оболочку лизосомальные ферменты. Активация компонента приводит к высвобождению факторов воспаления.

Лабораторно: наличие ревмофакторов и антител к коллагену, диспротеинемия, высокий уровень С-реактивного белка. Антистрептолизиновый титр нормальный или пониженный. Повышено выведение гидрооксипролина с мочой. Полиморфноядерные лейкоциты в пунктатах суставов.

Системная красная волчанка (острая красная волчанка или эритематозный хронический) – генерализованное аутоиммунное заболевание, отличающееся гиперфункцией В-лимфоцитов и широким спектром циркулирующих аутоантител к цельным ядрам клеток, к ДНК и нуклеопротеидам, к лизосомам, митохондриям и кардиолипидам, к свертывающим факторам крови, форменным элементам крови, к агрегированному γ -глобулину. Эти антитела формируют циркулирующие иммунные комплексы, которые откладываются на базальных мембранах в почках, коже, слизистых, серозных оболочках и др., повреждая их с развитием воспалительной реакции.

Клинически: артрит, васкулиты, полиартриты, миокардит, гломерулонефрит, энцефалит, полисерозит.

Лабораторные данные: снижено содержание гемоглобина, повышена СОЭ, (в зависимости от тяжести: I степень – до 16-20, II – до 30-40, III – до 45 и более мм/ч), снижено содержание альбуминов в сыворотке крови (до 30-35% от общего содержания белков), повышено содержание γ -глобулинов (от 20 до 40% от общего содержания белков). Обнаруживаются LE-клетки (до 5 и более на 1 тыс. лейкоцитов). Возрастает антинуклеарный титр пропорционально степени тяжести (от 1:32 при 1-й, до 1:2128 и выше – при 3-й степени). Активность компонента снижается.

Определение

Ревматоидный артрит — это хроническое системное заболевание соединительной ткани с прогрессирующим поражением преимущественно периферических суставов по типу эрозивно-деструктивного полиартрита.

Эпидемиология

РА регистрируется во всех странах мира и во всех климатогеографических зонах с частотой от 0,6 до 1,3%. При этом повсеместно женщины болеют чаще мужчин (3-4:1). Болезнь может начинаться в любом возрасте, но наиболее часто между 25 и 50 годами.

РА обуславливает высокий процент нетрудоспособности. Так, после 3 лет заболевания трудоспособность теряет примерно 50% больных.

Этиология

Причины РА неизвестны, и поэтому этиология остается нерасшифрованной, во многом предположительной. Тем не менее, существуют предрасполагающие факторы, которые непосредственно связаны с возникновением РА.

На сегодняшний день обсуждается мультифакторная этиология РА, в соответствии с которой заболевание развивается под влиянием разнообразных воздействий внешней среды при наличии генетически обусловленной предрасположенности к заболеванию.

Инфекционные агенты стоят в первом ряду внешних воздействий на больного с РА. В качестве возможных инфекционных факторов обсуждаются стрептококки группы В, микоплазмы, ретровирусы, вирус Эпштейна-Барра. Однако все эти инфекционные агенты относятся к группе условно-патогенных, для реализации которых требуются и другие влияния внешней среды. Для РА таковыми являются низкий уровень образования, неблагоприятные условия жизни, распад семьи, тяжелый физический труд. Обращает на себя внимание, что мужчины более чувствительны к факторам внешней среды, тем самым подчеркивая более стабильную роль эндогенных факторов у женщин.

Среди эндогенных факторов наибольшее значение имеет семейно-генетический фактор, а именно повышенное носительство антигенов гистосовместимости HLA-DR4 и пониженное носительство HLA-DR2.

Патогенез

В то время как этиология РА остается неразрешенной, патогенез заболевания изучен значительно лучше, хотя и не может считаться полностью расшифрованным.

Общепринятой является точка зрения, согласно которой РА относится к клинко-иммунологическим проблемам, а поражение опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани является следствием иммунопатологических реакций или аутоагрессии. Это обосновывается следующим:

- выявлением при РА ряда проявлений иммунореактивности, в том числе ревматоидного фактора (аутоантитела к собственному IgG), различных категорий аутоантител и иммунокомплексов;
- отрицательными результатами поисков инфекционного начала;
- патоморфологическими исследованиями, свидетельствующими о сходстве процессов в очагах воспаления при РА с проявлениями аутоиммунного (стерильного) воспаления;
- клинической картиной болезни, носящей хронический прогрессирующий характер и не поддающейся антиинфекционной терапии, но хорошо реагирующей на иммуноактивную (иммунодепрессивную) терапию.

Ревматоидный синовит – результат хронического воспалительного процесса в синовиальной оболочке, обусловленный развитием местной аутоиммунной реакции с образованием агрегированных иммуноглобулинов, к Fc-рецепторам которых образуются аутоантитела, называемые ревматоидным фактором (РФ). РФ склонен к образованию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) как с иммуноглобулинами, так и с другими белками плазмы. ЦИК, попадая в синовиальную жидкость, фагоцитируются нейтрофилами. При этом нейтрофилы разрушаются с освобождением

во внесуставное пространство, т. е. во внутрисуставное (синовиальное) пространство, огромного количества разнообразных лизосомальных ферментов, включая металлопротеазы, способные активировать медиаторы воспаления – кинины, простагландины, компоненты комплемента и др. Последние способствуют еще большему притоку фагоцитов в полость сустава, что усиливает воспалительный процесс. Одновременно в самой синовиальной оболочке активируются лимфоциты, которые оказывают непосредственное повреждающее действие на ткани сустава, выделяя лимфокины с последующим формированием гранулематозных реакций. Со временем воспаление приобретает хронический характер с неуклонным прогрессированием процесса. В синовиальной оболочке постепенно разрастается соединительная ткань. Лимфоидные инфильтраты образуют фолликулы, напоминающие ревматоидные узелки. Возникновение деструктивных изменений хряща связано с формированием в синовии паннуса грануляционной ткани, которая проникает в хрящ и разрушает его. Исчезновение хряща ведет к развитию фибринозного, а затем костного анкилоза. Столь характерная для РА деформация суставов связана с хроническим воспалением не только самого сустава, но и околоуставных тканей и мышц.

Что касается внесуставных проявлений РА, то их патогенез связан:

- с развитием иммунокомплексного васкулита (его основу составляют ЦИК из ревматоидного фактора и иммуноглобулинов);
- непосредственным повреждением тканей-мишеней активированными лимфоцитами с формированием периваскулярных гранулематозных процессов.

Классификация

1. Клинико-анатомическая характеристика:
 - 1.1. Ревматоидный артрит:
 - 1.1.1. Полиартрит.
 - 1.1.2. Олигоартрит.
 - 1.1.3. Моноартрит.
 - 1.2. Ревматоидный артрит:
 - 1.2.1. С висцеритом.
 - 1.2.2. С поражением РЭС, серозных оболочек, легких, сердца, сосудов, глаз, нервной системы.
 - 1.2.3. С амилоидозом органов.
 - 1.2.4. Особые синдромы:
 - псевдосептический синдром;
 - синдром Фелти.
 - 1.3. Ревматоидный артрит в сочетании:
 - 1.3.1. С деформирующим остеоартрозом.
 - 1.3.2. С диффузными болезнями соединительной ткани, с ревматизмом.
 - 1.4. Ювенильный ревматоидный артрит (включая болезнь Стилла).

2. Клинико-иммунологическая характеристика:
 - 2.1. Серопозитивный.
 - 2.2. Серонегативный.
3. Течение болезни:
 - 3.1. Медленно прогрессирующее.
 - 3.2. Быстро прогрессирующее.
 - 3.3. Мало прогрессирующее (доброкачественное).
4. Степень активности:
 - 4.1. Ремиссия – активность 0.
 - 4.2. Минимальная – активность 1.
 - 4.3. Средняя – активность 2.
 - 4.4. Высокая – активность 3.
5. Рентгенологическая стадия процесса:
 - 1 стадия – околоуставной остеопороз без деструктивных явлений;
 - 2 стадия – остеопороз + сужение суставной щели (могут быть единичные узур);
 - 3 стадия – остеопороз + сужение суставной щели + множественные узур;
 - 4 стадия – то же + костные анкилозы.
6. Функциональная способность больного:
 - 6.1. Сохранена.
 - 6.2. Нарушена:
 - 6.2.1. Профессиональная трудоспособность сохранена.
 - 6.2.2. Профессиональная трудоспособность утрачена.
 - 6.2.3. Утрачена способность к самообслуживанию.

Клиническая картина

Ранняя стадия. РА чаще начинается в холодное время года. Больные нередко отмечают наличие предшествующих провоцирующих факторов – вирусной или бактериальной инфекции, травмы, хирургического вмешательства, пищевой аллергии, введения сыворотки или вакцины, родов, аборта и т. д. Тем не менее, нет никаких оснований считать, что эти факторы прямолинейно связаны с патогенезом заболевания.

Заболевание может начинаться остро (в 10-20% случаев) с одновременного воспаления многих суставов, или (чаще) начинается постепенно, подостро (примерно в 75-90% случаев).

При подостром начале больные не могут отметить достоверного срока начала болезни. В этом случае при подробном ретроспективном опросе удастся установить, что еще до появления суставных проявлений РА больные отмечали слабость, повышенную утомляемость, умеренное похудание, ухудшение аппетита, потливость, мышечные боли, онемение и покалывание в кистях и стопах. У многих больных отмечается немотивированная субфебрильная температура. Несколько позже появляются периодические боли в мышцах, незначительные артралгии, а иногда бурситы и тендовагиниты, по поводу которых больные обращаются к травматологам. Важным предвестником болезни яв-

ляется чувство скованности по утрам длительностью более 30 мин., которое постепенно в процессе физической активности исчезает.

При остром начале пациенты в состоянии конкретно назвать первый день болезни. Предвестников заболевания, как правило, не бывает. Заболевание начинается внезапно с сильным опуханием и болью в суставах и повышением температуры. При этом болезнь может начинаться в виде полиартрита или моноартрита, например, коленного сустава.

Интересно отметить, что при любом варианте начала РА – остром или подостром – будущее течение заболевания предсказать трудно. Так, у больных с острым началом РА в дальнейшем наблюдается умеренно активное течение заболевания. И, наоборот, у ряда лиц процесс, начинавшийся постепенно, исподволь, в дальнейшем активизируется и приобретает тяжелое быстропрогрессирующее течение с высокой активностью, и даже переходит в суставно-висцеральные формы.

Развернутая стадия. По своему характеру РА является хроническим прогрессирующим процессом, который ведет к постепенному разрушению суставов, потере их подвижности и инвалидизации больного. Темпы прогрессирования РА у каждого конкретного больного разные, равно как и реакция больных на терапевтические мероприятия.

Наиболее часто наблюдается циклическое течение РА с периодами обострений и ремиссий, исключение составляет особо тяжелая псевдосептическая форма, при которой заболевание, остро возникнув, протекает с высокой активностью без периодов ремиссии.

Длительность обострений и ремиссий индивидуальна. Обычно обострение длится 1,5-3 месяца, ремиссия – 5-8 месяцев. Клиническое течение у большинства больных (примерно у 80% больных) медленнопрогрессирующее, со средней активностью.

Обострения провоцируются интеркуррентными инфекциями, метеорологическими факторами и другими неблагоприятными воздействиями. Однако в ряде случаев провоцирующие факторы установить не удается.

Развернутая стадия РА характеризуется в основном деформирующим артритом. Артрит является причиной инвалидизации больных. Раз возникнув, артрит, по существу, не затухает даже в стадии ремиссии. Однако именно в период обострения происходит максимальная деструкция суставного хряща. Поэтому следует считать, что исход болезни во многом зависит от частоты и интенсивности обострений.

У больных наблюдается дефигурация и деформация суставов с последующим развитием контрактур, подвывихов и анкилозов. Суставы опухшие, резко болезненные при движении, а часто и в покое, гиперемированы. Некоторые разновидности деформации, наиболее типичные для РА, имеют свои названия. Это касается, в первую очередь, кистей рук:

- ульнарная девиация – отклонение кисти в ульнарную сторону;
- симптом «пуговичной петли» – напоминает положение пальца при расстегивании пуговичных петель – сгибательная контрактура проксимального межфалангового сустава с одновременной дорсальной флексией в дистальном межфаланговом суставе;
- симптом «лебединой шеи» – деформация пальца типа «лебединая шея»;
- «паукообразная кисть» – при помещении кисти на плоскость ладонь не касается плоскости из-за неразгибания пальцев.

Эрозивный артрит кистей с симметричным поражением суставов и их деформацией, в первую очередь проксимальных межфаланговых суставов, а также запястно-пястных, лучезапястных и межзапястных суставов определяет понятие ревматоидной кисти.

Так же часто, как и суставы кистей, поражаются суставы стоп – артрит плюснефаланговых суставов, подвывихи головок плюсневых костей по направлению к подошве стоп, отклонение пальцев во внешнюю сторону, формирование болезненных «натоптышей», hallux valgus с бурситом в области I плюснефалангового сустава. Комплекс указанных изменений называется ревматоидной стопой.

Достаточно часто развивается воспаление голеностопных и коленных суставов. В ряде случаев синовиальная жидкость скапливается в задних отделах коленного сустава и развивается киста Бейкера.

Реже отмечается поражение тазобедренных суставов, грудино-ключичных суставов, височно-челюстных суставов, шейного отдела позвоночника.

РА является общим заболеванием организма с местом проявления в опорно-двигательном аппарате, поэтому поражения различных органов и систем при РА встречаются довольно часто. Необходимо отметить, что системность РА находит клиническое выражение лишь у 10-20% больных, тогда как морфологически системность выявляется практически в 100% случаев РА. Чаще других встречаются подкожные ревматоидные узелки.

Обнаружение подкожных ревматоидных узелков имеет решающее значение для диагностики РА. Это безболезненные, сравнительно плотные образования, которые локализуются подкожно, вне суставов, но в приближенных к ним областях, подверженных травматизации и сдавлению. Излюбленная локализация – область локтевого сустава и разгибательная поверхность предплечья. Нередко они располагаются на кистях рук в области межфаланговых и пястно-фаланговых суставов, а также в мягких тканях подушечек пальцев и на ладонях. Наблюдаются также на стопах в местах давления обувью, в частности на пятках вдоль пяточных сухожилий. У лиц, проводящих большую часть времени в положении сидя, узелки можно встретить на ягодичках и непосредственно над проекцией седалищных буг-

ров. У пациентов, которые носят очки, узелки можно найти на переносице. Размеры узелков колеблются от нескольких миллиметров до 3-4 см в диаметре.

Ревматоидный васкулит лежит в основе большинства системных проявлений РА: язв голени, эписклерита, микроинфарктов в бассейнах легочных, церебральных, коронарных и мезентериальных сосудов.

Полинейропатия – проявление васкулита сосудов, питающих периферические нервы. Больных беспокоят онемение, жжение, зябкость в дистальных отделах конечностей, нарушение локальной чувствительности в зоне поражения нервов.

Поражение сердца при РА проявляется перикардитом и миокардитом.

Поражение легких включает плеврит, диффузный фиброзирующий альвеолит, узелковое поражение легочной ткани.

Поражение почек – гломерулонефрит мембранозного или мембранозно-пролиферативного типа встречается редко. Амилоидоз почек встречается наиболее часто, хотя и не является обязательным спутником РА. Интересно отметить, что в ряде случаев возможно сочетание амилоидоза и мембранозного нефрита.

Сочетание РА с гепатоспленомегалией и лейкопенией называется *синдромом Фелти*.

Лабораторные данные

Большинство лабораторных показателей при РА отражают наличие и выраженность воспалительного процесса, носят неспецифический характер. Поэтому они (за исключением ревматоидного фактора) имеют значение для суждения об активности болезни, но не о ее нозологической принадлежности.

В общем анализе крови часто регистрируется нормохромная нормоцитарная анемия. У большинства больных повышена СОЭ. В биохимическом анализе крови имеется снижение уровня сывороточного альбумина, повышение α_2 - и γ -глобулинов, фибриногена. Кроме того, определяется высокий уровень СРБ и серомукоида.

Наиболее важным лабораторным показателем является РФ, открытый в 1940 г. Е. Waaler. Для его обнаружения используют реакцию Ваалера-Роуза (сравнительно трудоемкий метод) и латекс-тест (более простой метод). Реакция Ваалера-Роуза считается положительной при титре выше 1:32, а латекс-тест – выше 1:40 (за рубежом принято считать положительным латекс-тест при титре выше 1:160). В последние годы все чаще используется тест с бентонитом. Необходимо помнить, что ревматоидные факторы не специфичны для РА и могут быть найдены при многих заболеваниях (в том числе гранулематозные заболевания, хронические болезни печени, подострый бактериальный эндокардит). Однако высокие титры РФ у больных с типичными симптомами служат важным подтверждением диагноза РА.

Синовиальная жидкость (из воспаленного коленного сустава) во время активного воспаления мутная, имеет низкую вязкость, содержит 3 000-50 000 лейкоцитов в 1 мкл и стерильна. Среди ее клеток преобладают нейтрофилы, но и лимфоциты могут составлять более половины.

Рентгенологически в первые месяцы заболевания выявляется только отечность околосуставных мягких тканей. В дальнейшем последовательно развиваются околосуставной остеопороз, сужение суставной щели (вследствие поражения хряща) и краевые костные эрозии.

Диагноз

Американский колледж ревматологии предложил следующие критерии диагноза РА (1987 г.):

- утренняя скованность, продолжающаяся не менее часа;
- артрит не менее чем в трех суставных областях;
- артрит суставов кисти (лучезапястных, пястно-фаланговых или проксимальных межфаланговых);
- симметричность артрита;
- ревматоидные узелки;
- выявление ревматоидного фактора в сыворотке крови;
- рентгенологические изменения (изменения в кисти, типичные для ревматоидного артрита, должны включать эрозии или явный околосуставной остеопороз).

Для установления диагноза РА необходимо наличие любых четырех критериев, причем длительность существования первых четырех критериев должна быть не менее 6 недель.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз РА проводим с острым ревматизмом (первичная атака ревматизма) – при ревматизме имеет место мигрирующий характер поражения суставов плюс наличие признаков перенесенной стрептококковой инфекции. Кроме того, РА необходимо дифференцировать с подагрой, псориатическим артритом, гонококковым артритом, лаймской болезнью (укус клеща и сыпь) и другими.

Лечение

Основные задачи фармакотерапии РА:

1. Уменьшение симптомов, включая недомогание, боли, отек и скованность суставов.
2. Предотвращение деструкции, нарушения функции и деформации суставов.
3. Сохранение качества жизни.
4. Достижение клинической ремиссии.
5. Увеличение продолжительности жизни.

Лечение РА должно начинаться как можно раньше, желательно в течение первых 3-х месяцев после постановки диагноза РА. Это особенно важно у пациентов, имеющих факторы риска неблагоприятного прогноза,

к которым относятся высокие титры ревматоидного фактора, выраженное увеличение СОЭ, поражение более 20 суставов, наличие внесуставных проявлений (ревматоидные узелки, синдром Шегрена, эписклерит и склерит, интерстициальное поражение легких, перикардит, системный васкулит, синдром Фелти).

Нестероидные противовоспалительные препараты

Основной метод симптоматического лечения РА – назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) с целью уменьшения боли и воспаления в суставах. Условно НПВП подразделяются на короткодействующие (диклофенак, кетопрофен, лорноксикам (ксефокам) и др.) (< 6 часов) и длительно действующие (пироксикам, напроксен и др.) (> 6 часов). Однако четкая связь между периодом полужизни НПВП в плазме и его клинической эффективностью не прослеживается.

Глюкокортикоиды

Лечение низкими (< 10 мг/сут) дозами глюкокортикоидов (ГКС) нередко *позволяет адекватно контролировать ревматоидные воспаления*, не уступая в этом отношении «базисным» противоревматическим препаратам с приемлемым профилем токсичности, снижением скорости рентгенологического прогрессирования у больных с «ранним» активным РА (особенно при сочетанном применении с метотрексатом).

Локальная терапия ГКС имеет вспомогательное значение. Ее целью является подавление активного синовита в начале болезни и его обострений в 1 или нескольких суставах, улучшение функции суставов. Однако глюкокортикоиды оказывают влияние только на локальный процесс (а РА – системное заболевание) и вызывают только временное улучшение.

У пациентов, получающих даже низкие дозы ГКС перорально, отмечается увеличение риска остеопоротических переломов (у пациентов РА наблюдается склонность к развитию остеопороза независимо от глюкокортикоидной терапии).

Базисная терапия

Эффективность «базисных» препаратов в виде моно- или комбинированной терапии в отношении контроля симптомов поражения суставов, положительного влияния на рентгенологическое прогрессирование, функциональный статус и качество жизни, строго доказана в процессе плацебо-контролируемых исследованиях. Полагают, что их применение позволяет снизить общую стоимость медицинского обслуживания пациентов, а рано начатая адекватная «базисная» терапия может способствовать увеличению продолжительности жизни пациентов РА. Показанием для незамедлительного (в течение 3-х месяцев) назначения «базисных» препаратов является достоверный РА, при котором, несмотря на применение НПВП в адекватных дозах, сохраняются боли в суставах, утренняя скован-

ность (или общее недомогание), активный синовит, стойкое увеличение СОЭ или СРБ, и/или признаки эрозивного поражения суставов.

«Базисная» терапия снижает потребность в НПВП и глюкокортикоидах (а следовательно, вероятность развития побочных эффектов, возникающих на фоне лечения этими препаратами), позволяет улучшить качество жизни и отдаленный прогноз. К «недостаткам» базисной терапии следует отнести необходимость тщательного мониторинга за развитием побочных эффектов.

Учитывая высокую безопасность, многие ревматологи предпочитают начинать «базисную» терапию с назначения *гидроксихлорохина* или *сульфасалазина*, эффективность которых (особенно у пациентов с «ранним» РА) с умеренной активностью доказана во многих исследованиях. Хотя монотерапия гидроксихлорохином не замедляет рентгенологическое прогрессирование поражения суставов, в целом она достаточно эффективна в отношении улучшения отдаленного прогноза болезни. Сульфасалазин подавляет воспаление быстрее, чем гидроксихлорохин в течение первого месяца от начала терапии. Кроме того, на фоне лечения отмечается замедление рентгенологического прогрессирования болезни. При отсутствии клинического эффекта в течение 4 месяцев необходимо назначение другого «базисного» препарата.

У пациентов с «активным» РА или имеющих факторы риска, неблагоприятного прогноза препаратом «выбора» является *метотрексат*, который обладает хорошим соотношением «эффективность/токсичность». Это позволяет рассматривать его в качестве «золотого стандарта» фармакотерапии РА. Относительными противопоказаниями для назначения метотрексата являются заболевания печени, существенное нарушение функции почек, болезни легких и злоупотребление алкоголем. Несмотря на то, что наиболее частым побочным эффектом является увеличение печеночных ферментов, риск тяжелого поражения печени низок.

Пациентам, которым противопоказано лечение метотрексатом, у которых на фоне лечения метотрексатом (до 25 мг/нед) не удается достигнуть стойкого клинического улучшения или развиваются побочные эффекты, показано назначение нового «базисного» препарата *лефлюномида*, «биологических» *агентов* или других «базисных» препаратов в виде моно- или комбинированной терапии. Снижение активности РА и замедление рентгенологического прогрессирования на фоне лечения лефлюномида выражено в той же степени, что и при использовании метотрексата. Кроме того, лефлюномид может быть с успехом использован в комбинации с метотрексатом у пациентов, у которых монотерапия метотрексатом недостаточно эффективна. Однако у пациентов, получающих комбинированную терапию метотрексатом и лефлюномидом, увеличение концентрации печеночных ферментов наблюдается значительно чаще, чем на фоне монотерапии лефлю-

номидом. Необходимо иметь в виду, что, поскольку метаболизм лефлюномида зависит от печеночной энтероциркуляции, этот препарат имеет очень длительный период полувыведения и может задерживаться в организме более 2-х лет. Для его элиминации рекомендуется использовать холестирамин. Противопоказаниями для использования лефлюномида являются заболевания печени, иммунодефициты, применение римфапицина, вызывающего увеличение концентрации лефлюномида.

К числу эффективных препаратов для лечения РА относятся *соли золота*. *D-пеницилламин* и *циклоспорин А* в настоящее время применяются реже, в первую очередь из-за побочных эффектов. Например, на фоне D-пеницилламина описано развитие аутоиммунных синдромов (миастения гравис, синдром Гудпасчера, полимиозит). Длительное применение циклоспорина А лимитируется развитием артериальной гипертензии и дозозависимого нарушения функции почек, которое иногда сохраняется после отмены препарата. Кроме того, многие препараты могут вызывать увеличение уровня циклоспорина А в сыворотке крови и таким образом способствовать нефротоксичности последнего. Поэтому циклоспорин А рекомендуется применять преимущественно у пациентов РА, которые «рефрактерны» к другим «базисным» препаратам.

«Антицитокиновая» терапия

Одно из наиболее ярких достижений фармакотерапии РА связано с разработкой принципиально новой группы лекарственных средств, которые получили название «биологические» агенты («biologic» agents), механизм действия которых связан с подавлением синтеза «провоспалительных» цитокинов – ФНО- α и ИЛ-1, играющих, как уже отмечалось, фундаментальную роль в иммунопатогенезе РА. В настоящее время при лечении РА используют 3 группы препаратов, 2 из которых – моноклональные антитела (мАТ) к ФНО- α – *инфликсимаб (Ремикейд)* и рекомбинантный растворимый ФНО- α рецептор, соединенный с Fc фрагментом IgG (Etanercept) – ингибируют синтез и биологические эффекты ФНО- α и рекомбинантный растворимый антагонист ИЛ-1 (Anakinra), подавляющий функциональную активность ИЛ-1. Получены данные, что применение биологических ингибиторов ФНО- α и ИЛ-1 позволяет снизить активность иммунопатологического процесса и добиться клинического эффекта, улучшить качество жизни и замедлить рентгенологическое прогрессирование поражения суставов даже у пациентов, устойчивых к предшествующей терапии стандартными «базисными» препаратами. Все препараты эффективны

в сочетании с метотрексатом, у пациентов с активным РА, не отвечающих на монотерапию метотрексатом. Инфликсимаб разрешен к применению в сочетании с метотрексатом, а Etanercept и Anakinra – в качестве монотерапии или в комбинации с другим «базисными» препаратами, за исключением «биологических» ингибиторов ФНО- α .

Экстракорпоральные процедуры

В комплексном лечении тяжелого, резистентного к стандартной «базисной» терапии РА целесообразно назначение различных экстракорпоральных процедур, включая *плазмаферез* и *иммуноадсорбцию с использованием белка А стафилококка*.

Комбинированная терапия

Поскольку монотерапия «базисными» препаратами во многих случаях не позволяет контролировать прогрессирование РА, широко изучается вопрос о возможности использования *комбинированной терапии несколькими «базисными» препаратами*. Наиболее хорошо изученными комбинациями являются циклоспорин и метотрексат и «тройная» терапия метотрексатом, сульфасалазином и гидроксихлорхином. Следует однако подчеркнуть, что хотя комбинация циклоспорина и метотрексата более эффективна, чем монотерапия метотрексатом, при длительном ее применении у части пациентов отмечено развитие артериальной гипертензии и увеличение уровня креатинина.

Более перспективным направлением лечения РА представляется комбинированная терапия «базисными» (метотрексат, лефлюномид) и «биологическими» (инфликсимаб и др.) препаратами.

Нефармакологические методы лечения

Для профилактики прогрессирования деформации суставов следует изменить стереотип двигательной активности. Например, для недопущения развития ульнарной девиации кисть должна выполнять не локтевое, а лучевое сгибание: открывать кран и поворачивать ключ в замке не правой, а левой рукой и др. Важный компонент лечения РА – *лечебная физкультура*. При небольшой или умеренной активности показаны различные методы *физиотерапии*, особенно лазерное облучение пораженных суставов. Санаторно-курортное лечение показано только у больных с минимальной активностью РА или в стадии ремиссии. В качестве *ортопедического пособия* применяют ортезы – особые приспособления из термопластика, надеваемые на время сна и удерживающие сустав в правильном положении. Широко используют протезирование тазобедренных и коленных суставов и хирургическое лечение деформаций кистей и стоп.

Этиология ревматоидного артрита (РА) до настоящего времени точно не установлена. Выделяют 2 группы факторов, влияющих на его возникновение: экзогенные или внешнесредовые и эндогенные (в том числе и наследственные).

Развитие заболевания связано с генетической предрасположенностью. Показано, что риск возникновения РА у кровных родственников больных увеличен в 10-16 раз. Конкордантность у монозиготных близнецов колеблется от 15 до 30%, что в 4 раза выше, чем у дизиготных близнецов. Это свидетельствует об участии нескольких генов в реализации заболевания. Доказано, что генетическая предрасположенность ассоциируется с носительством определенных аллелей антигенов HLA класса II, а именно HLA-DR4 (особенно эпитопа DR b1) и HLA-DR1. Дальнейшие исследования расширили ассоциативную связь с DW4, DW14, DW15 субтипами DR4. Имеется определенная связь между локусом HLA-DR4 и тяжестью течения РА, гиперпродукцией ревматоидных факторов и быстрым развитием эрозивных изменений в суставах.

Однако не у всех носителей известных генетических факторов риска развивается РА, поэтому нельзя исключить участие внешнесредовых воздействий, в первую очередь инфекций (Р. М. Балабанова с соавт., 2001 г.).

В прошлом основными этиологическими факторами считали стрептококковую и микоплазменную инфекции. Использование антибиотиков резко снизило число заболеваний, вызываемых бактериями и простейшими, но при этом резко возрос удельный вес вирусных инфекций. Этому способствовало как появление новых современных микробиологических методов и полимеразной цепной реакции, позволяющей обнаружить даже минимальное количество антигена, так и воздействие факторов, снижающих иммунную защиту организма: изменение генофонда, экологические катастрофы, использование препаратов, подавляющих иммунитет и т. д. Показано инициирующее РА влияние как острых, так и «медленных», персистирующих вирусных инфекций, хламидий.

Описаны 2 механизма участия вирусов в патогенезе РА. Первый связан с прямым воздействием их на си-

новиоциты с развитием острой артропатии и антигенемии, что имеет место при инфицировании вирусом краснухи, парвовирусом В19, вирусом простого герпеса 1-го типа, вирусом паротита. Второй механизм – опосредован инфицированием вирусами лейкоцитов, которые проникают в полость сустава с током крови, разрушаются, вирусы фагоцитируются клетками синовиальной оболочки и персистируют в них, поддерживая воспаление. Этот механизм присущ вирусам Коксаки А13, аденовирусам, Эпштейн-Барр и цитомегаловирусам, человеческому лимфотропному вирусу 1-го типа, вирусам гепатита В и С.

Вирус Эпштейн-Барр может действовать как поликлональный активатор В-лимфоцитов, приводя к срыву толерантности. Предполагают, что при поражении хламидиями важную роль играют белки теплового шока (стрессорные), которые экспрессируются на эпителиальных клетках. Аналогичные данные получены в отношении микобактерий. Показано также, что ряд инфекционных агентов, инициирующих РА, имеет антигенные детерминанты, перекрестно реагирующие с антигенами синовиальной оболочки, т. е. имеет место молекулярная мимикрия.

Основу патогенеза РА составляет генерализованное (аутоиммунное) воспаление. Развитие и прогрессирование его при РА тесно связано с аутоиммунными механизмами, при которых происходит нарушение толерантности к собственным антигенам, приводящее к развитию иммунного ответа против нормальных тканей, как если бы они были чужеродными антигенами. В результате приобретенного, а возможно и манифестации врожденного дефекта иммунной системы, нарушается способность поддерживать баланс между нормальными механизмами физиологической активации и супрессии воспаления. Это определяет характерный для РА быстрый переход острого воспаления в хроническое, поскольку постоянное персистирование аутоантигена придает процессу признаки самоподдержания.

Длительное время в патогенезе доминировала теория нарушения гуморального иммунитета, в основе которой лежит образование антител против ДНК, РНК, различных составляющих частей соединительной тка-

ни (коллагена, клеточных антигенов синовиальной оболочки), а также против Fc – фрагмента собственных иммуноглобулинов (Ig M, реже Ig G, Ig A), которые называются ревматоидным фактором (РФ). РФ не является специфичным признаком РА. Однако его персистенция характерна для начального периода заболевания и, кроме того, является одним из плохих прогностических признаков. С его участием формируются иммунные комплексы (ИК), высокое содержание которых обусловлено как их избыточной продукцией, так и нарушением элиминации в связи с дефектом или перенапряжением фагоцитоза.

ИК, циркулирующие в сыворотке крови и фиксированные в тканях, вызывают активацию свертывания крови, индуцируют выработку цитокинов, привлечение нейтрофилов, активируют компоненты комплемента, обладающие способностью повреждать клетки и ткани, инициируя локальное и системное иммунное воспаление. Оно проявляется рецидивирующим синовитом, сопровождающимся пролиферацией сосудов (васкулит) и фибробластов, инфильтрацией синовии Т-лимфоцитами, увеличением количества и размеров синовиальных ворсин. В исходе формируется грубоволокнистый паннус, нарушающий анатомическое соответствие суставных поверхностей, следствием чего является увеличение статической нагрузки на клетки хряща – хондроциты, реагирующие на механическую перегрузку выбросом большого количества лизосомальных ферментов, протеолизом и деструкцией мягких тканей сустава. При РА повреждаются все компоненты, управляющие движением сустава (В. Е. Шляхто, 2001).

В последующем разрушение хряща поддерживает аутоенсибилизацию к коллагену, а продукция РФ (антиглобулины) – аутоенсибилизацию к собственному IgG.

Все вышеизложенное имеет место при данном заболевании, но образование иммуноглобулинов и ИК – конечная стадия иммунного ответа, запускаемого и регулируемого клеточными элементами и цитокинами.

В настоящее время предложены три основные гипотезы патогенеза РА (Р. М. Балаболкин с соавт., 2001).

Первая, Т-клеточная, основана на том, что РА вызывается специфическим антигеном, скорее всего артритогенным, с последующим Т-клеточным ответом. В пользу этой гипотезы свидетельствуют инфильтрация синовиальной оболочки CD⁴⁺ (хелпер-индуктор) Т-клетками (в нормальной синовиальной оболочке эти клетки отсутствуют) и наличие ассоциации РА со специфическим HLA-DR гаплотипом, который участвует в распознавании антигена, представлении (презентации) его клеткам иммунной системы (Т-лимфоцитам хелперам CD⁴⁺) для распознавания. В последующем включается весь репертуар Т-клеток. При активации ревматоидного процесса возрастает число Th1-клеток, а накопление Th2-хелперов связано с ремиссией.

Вторая гипотеза предполагает участие макрофагов и фибробластов, которые концентрируются в синови-

альной оболочке и продуцируют лимфокины при РА. Гиперпродукция таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1, ФНО-α, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, ИЛ-6, хемокины, стимулирует систему комплемента, клеточное взаимодействие. Наиболее сильным провоспалительным цитокином является ФНО-α, который может индуцировать продукцию других интерлейкинов и взаимодействовать с ними синергично, воздействуя на эндотелий, хондроциты, остеокласты и фагоцитирующие клетки. При недостатке противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, растворимый антогонист ИЛ-1) эта сеть медиаторов становится самоподдерживающейся и приводит к хронизации воспаления.

Наличие цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10 способствует активации и дифференцировке В-лимфоцитов в плазматические клетки с последующим синтезом в синовиальной оболочке большого количества ревматоидного фактора. Кроме того, ИЛ-6 индуцирует синтез белков острой фазы воспаления, в первую очередь СРБ.

С действием провоспалительных цитокинов связывают усиление новообразования сосудов (ангиогенез) в синовиальной мембране. Ангиогенез приводит к усилению проникновения воспалительных клеток в ткани сустава и обеспечивает поступление питательных веществ, необходимых для функционирования воспалительных и пролиферирующих клеток, участвующих в деструкции хряща.

Третья гипотеза патогенеза РА основана на способности фибробластоподобных синовиоцитов трансформироваться, инвазировать матрикс хряща и индуцировать провоспалительные медиаторы. В синовиальных мононуклеарах выявлен белок p53, а также другие белки, являющиеся продуктами проонкогенов. Предполагается, что изменение экспрессии проонкогенов в синовиальной оболочке при РА может способствовать неконтролируемой пролиферации клеток, придающей сходство с неопластическим процессом. В связи с тем, что эти белки находят на поздних стадиях РА, не исключено, что накопление провоспалительных цитокинов вызывает образование генотоксических стимулов, таких, как окись азота, перекисные формы кислорода, повреждающие ДНК.

Важный дополнительный механизм развития хронического воспаления может быть связан с дефектами на уровне оси гипоталамус – гипофиз – надпочечник. При РА отмечают нарушение эндогенного синтеза кортизола, играющего важную роль в предотвращении избыточной активации иммунной системы и хронизации воспаления. Изучается влияние нарушения процессов апоптоза клеток (их программированная гибель).

Вряд ли имеет смысл выделять какие-либо превалирующие линии патогенеза, поскольку иммунный ответ – процесс комплексный, включающий все указанные компоненты.

Некоторые ученые выделяют в иммунопатогенезе изменений в суставах при РА пять фаз (Г. Н. Дранник, 2003).

Первая фаза – неизвестный этиологический агент проникает в сустав, вероятнее всего через кровоток. Появляются гиперемия и отек субсиновиальной ткани. С кровью доставляются сенсibilизированные лимфоциты, начинается периваскулярная инфильтрация синовиальной ткани воспалительными клетками, синтез и секреция цитокинов.

Вторая фаза – медиаторная. Лимфокины способствуют поддержанию воспалительного процесса. Фактор хемотаксиса моноцитов и фактор миграции макрофагов активируют моноциты и макрофаги. Интерлейкин из моноцитов индуцирует прикрепление нейтрофилов к эндотелию за счет молекул адгезии. Нейтрофилы инфильтрируют синовиальную ткань. Лимфокины стимулируют гипертрофию и гиперплазию клеток синовиальной оболочки. Активированные макрофаги продуцируют:

- простагландины;
- коллагеназу;
- активатор плазминогена;
- синовиальный активатор, стимулирующий выброс активатора плазминогена из синовиальных фибробластов.

Третья фаза – лимфоидная. Приток и пролиферация лимфоцитов приводят к образованию лимфоидных фолликулов. Плазмоциты синтезируют и секретируют Ig, в том числе ревматоидный фактор. Синовиальная жидкость содержит ИК, РФ и протеолитические ферменты. ИК фагоцитируются нейтрофилами.

Четвертая фаза – агрессивная. Фибробласты пролиферируют, суставной хрящ деградирует, клетки выстилки синовиальной оболочки, нейтрофилы, макрофаги и фибробласты выбрасывают протеолитические ферменты. Происходит врастание ревматоидного паннуса, который представляет собой пролиферирующую синовиальную ткань, приобретающую способность к инвазивному росту и разрушению суставного хряща за счет нейтральных протеиназ, коллагеназ и эластаз, ферментов, которые продуцируются клетками, инфильтрирующими синовиальную ткань.

Пятая фаза – деструктивная. Воспалительный паннус проникает в находящуюся под хрящом кость. Активированные Т-хелперы продуцируют фактор активации остеокластов. Это стимулирует резорбцию кости остеокластами. Фиброзная грануляционная ткань замещает хрящ и кость, образуя спайки и приводя к слиянию движущихся поверхностей. Остеопороз, подвывих и изменения за счет давления в суставе приводят к клинической картине деформации.

Таким образом, Т-зависимый иммунный ответ, в котором участвуют CD⁴⁺ Т-лимфоциты и моноциты или макрофаги играет ведущую роль на ранних стадиях РА, в то время как на поздних стадиях болезни начинают преобладать автономные, независимые от Т-клеток патологические процессы, возможно связанные с взаимодействием синовиальных клеток и компонентов внеклеточного матрикса (Koortman W. J., Gay S., 1994).

При РА имеют место иммунопатологические реакции IV (клеточно-опосредованная сенсibilизация), V (аутоиммунные реакции с рецепторными структурами) и III (реакции с участием иммунных комплексов) типов.

Большинство веществ, рассматриваемых в этой группе, обычно оказывают как противовоспалительный, так и иммуносупрессивный эффекты, что связано с рядом общих механизмов в реализации воспалительных и аутоиммунных реакций (участие в них лимфоцитов, цитокинов).

Широко используются в первую очередь в ревматологии, где практически всем заболеваниям (за исключением, возможно, остеопороза) присущ воспалительный компонент (артриты различного генеза, спондилопатии, тендиниты, бурситы), а многим – и аутоиммунный компонент (диффузные заболевания соединительной ткани).

При этом как воспалительные, так и иммунные реакции, (захват антигена макрофагами, выведение его на их поверхность, активация Т-лимфоцитов, продукция ими интерлейкинов, стимулирующих размножение как новых Т-лимфоцитов со специфическими антагонистическими свойствами к данному антигену (клеточный иммунитет), так и В-лимфоцитов, продуцирующих к нему антитела (гуморальный иммунитет), филогенетически направленные на защиту от чужеродного агента, в указанных ситуациях обуславливают прогрессирование заболевания, а часто – и неблагоприятный исход. Поэтому применение противовоспалительных препаратов в ревматологии (как и в других областях медицины) часто оказывает жизнеспасающее действие.

Выделяют 3 основные подгруппы препаратов:

- с быстрым действием, эффективно облегчающие симптоматику: *глюкокортикостероиды* (ГКС), обладающие также выраженными иммунодепрессивными свойствами, и *нестероидные противовоспалительные средства* (НПВС), или ненаркотические анальгетики (поскольку часть из них проявляет выраженное противоболевое действие (а также жаропонижающее).
- со средней скоростью (несколько дней или недель) наступления эффекта – *цитостатики* – в основном иммунодепрессанты, в настоящее время находят все более широкое применение, используются при неэффективности, непереносимости ГКС, в дополнение к ним; в ряде клинических си-

туаций могут быть даже более эффективными и безопасными, чем ГКС.

- с медленным (месяцы) наступлением эффекта – базисные противоревматические препараты (в основном являющиеся иммунодепрессантами), используемые главным образом при ревматоидном артрите (один из самых частых вариантов патологии в ревматологии). Считаются способными «модифицировать течение» заболевания, хотя в целом их эффективность невысока.

Глюкокортикостероиды (ГКС)

Значение этой группы препаратов в медицине, в том числе в ревматологии, трудно переоценить. Противовоспалительный их эффект связан с мощным мембраностабилизирующим действием, что ведет к снижению экссудации.

Связываясь с рецепторами, ГКС ведут к синтезу ряда регуляторных белков, в том числе липокортина, способного блокировать активность фосфолипазы А, снижают образование арахидоновой кислоты из фосфолипидов, и тем самым – количество субстрата, из которого образуются как простагландины, так и лейкотриены (см. далее).

Под влиянием ГКС стабилизируются мембраны тучных клеток, снижается высвобождение биологически активных веществ (гистамин, серотонин, ацетилхолин и др.) – медиаторов воспаления. Снижается активность фибробластов, продукция ими коллагена.

В последнее время говорят о способности ГКС селективно блокировать циклооксигеназу (ЦОГ), причем второй (индуцибельный) подтип (ЦОГ-2) в патологических условиях повышает свою активность в 60-80 раз и образует из арахидоновой кислоты эндопероксиды с последующим синтезом простагландинов, во многом определяющих запуск 1 фазы воспаления – альтерации (с деструкцией), а также пролиферации. При этом не блокируется ЦОГ-1 («конституитивный» фермент), способствующий синтезу физиологически необходимых «защитных» простагландинов (локализуется в эндоплазматическом ретикулуме вблизи места высвобождения арахидоновой кислоты из мембранных фосфоли-

пидов). Это напоминает механизм действия некоторых современных НПВС.

Главным механизмом иммуносупрессивного эффекта ГКС считают блокаду действия ряда провоспалительных цитокинов, в частности, интерлейкинов (ИЛ) -1, -2, -6, -8, γ -интерферона), обуславливающих взаимодействие макрофагов, Т- и В-лимфоцитов. Имеются данные, что деструкция суставной поверхности при ревматоидном артрите (РА) тоже связана с активностью ИЛ-6 (сходного по структуре с С-реактивным белком, продуцируемым клетками печени). Это – еще одна причина эффективности ГКС в данной ситуации.

ГКС усиливают процессы апоптоза Т- и В-лимфоцитов, а также стимулируют противовоспалительные влияния (ИЛ-4, ИЛ-10).

ГКС в ревматологии используют при острых воспалительных процессах в суставах (в том числе – локально), а также при большинстве системных заболеваний соединительной ткани; в нефрологии – при гломерулонефрите. В последние годы длительное введение малых доз ГКС (5-10 мг внутрь) стали использовать и при РА (у многих больных РА – скрытая надпочечниковая недостаточность), что позволяет существенно замедлить прогрессирование заболевания и не вызывает большинства нежелательных эффектов ГКС (хотя данные и неоднозначны – все же переломы и кровотечения встречаются чаще).

Традиционно же ГКС при РА, ювенильном РА, спондилоартрозах использовали при неэффективности НПВС либо при внесуставной локализации поражений (например, глаз). При системной склеродермии, остеоартрозах ГКС используют ограниченно.

Отдельные препараты ГКС по действию в принципиальном плане сходны между собой, отличаясь друг от друга по мощности и продолжительности эффекта.

«Мощность» препаратов в клинике имеет ограниченное значение, поскольку содержание их в таблетках подобрано так, чтоб по силе действия они были одинаковы и возможен был принцип замены «таблетка на таблетку» (например, преднизолон – 5 мг, дексаметазон – 0,75 мг).

По продолжительности действия выделяют препараты короткого (активны 7-8 часов), среднего (активны 12-24 часа) и длительного – более 24 часов – действия.

Препараты короткого действия – **кортизон** и **гидрокортизон** (кортизол). Это ГКС, естественно синтезирующиеся в организме, обладают наибольшей минералкортикоидной активностью.

Гидрокортизон действует быстрее других препаратов (в том числе при внутривенном введении), поэтому широко используется для экстренной помощи (анафилактический шок, астматический статус, острая надпочечниковая недостаточность и т. п.).

В ревматологии чаще использовали суспензию препарата для внутрисуставных инъекций при РА, остеоартрозах – в крупные суставы – до 5 мл, в мелкие – око-

ло 0,5 мл. – не чаще, чем раз в 3-4 недели. Сейчас в полость суставов чаще вводят кеналог – триамсинолон длительного действия (4-20 мг).

Эффект – от нескольких недель до 1-2 лет (при ювенильном РА). Существует опасность инфицирования суставов, возникновения дегенерации и асептического некроза костной ткани. Следует исключить наличие инфекции в суставе (характер выпота!), обеспечить покой после инъекции. В один и тот же сустав чаще 3 инъекций в год не вводят.

Примерно те же правила для локального введения других ГКС (но с разницей в частоте введения – обычно реже).

Кортизон сейчас используют ограниченно (в основном для заместительной терапии) в связи с невысокой активностью и значительным числом побочных эффектов, в частности, тератогенностью («заячья губа», «волчья пасть», некоторые другие дефекты).

Эталонный препарат средней продолжительности действия – **преднизолон** – полусинтетический фторсодержащий ГКС.

Как ГКС в 4 раза активнее гидрокортизона; минералкортикоидные эффекты выражены слабее. Как и другие полусинтетики, меньше связывается с белком плазмы, лучше поступает в ткани, проявляя большую активность.

Препарат находит наиболее широкое применение, в том числе – в ревматологии. Его дозы являются ориентиром в «гормонозависимости» больных. При этом статистически «средними» дозами у взрослых считают 20-40 мг в сутки, высокими – 60 и выше, низкими – порядка 10 мг (о применении меньших доз при РА уже упомянуто). У детей средней суточной дозой считают 1 мг/кг.

Повышаются дозы при обострении воспалительного или аутоиммунного процесса (в том числе на фоне попытки отмены), при диспротеинемиях, в частности, на фоне повышения уровня фракции α_2 -глобулинов, в которую входит белок транскортин, специфически связывающий ГКС, на фоне стресса – травмы, операции, роды. В последнем случае стоит отметить, что преднизолон не проникает в материнское молоко и не оказывает тератогенного действия. Антенатальное введение ГКС снижает выраженность респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных.

При дерматомиозите, полимиозите, ревматической полимиалгии дозу преднизолона приходится повышать при наличии признаков артериита.

Альтернативой повышения дозы при этом может служить подключение цитостатиков в обычных дозах (метотрексат – 0,75 мг/кг 1 раз в неделю; азатиоприн – 2,5 мг/кг в день). При ревматической хорее ГКС (как и салицилаты) неэффективны.

Метилпреднизолон (метипред, урбазон, медрол) – считается несколько менее токсичным (слабее минералкортикоидное действие); используется примерно в тех

же дозах, что и преднизолон, в том числе как суспензия (40 мг/мл) для внутрисуставного введения.

Особым вариантом является его использование в сверхвысоких дозах (пульс-терапия) в случае неконтролируемого течения системных заболеваний соединительной ткани (прогрессирование поражения почек, глаз и т. д.). При этом метилпреднизолон вводят внутривенно капельно до 3000 мг в сутки. Более частый вариант пульс-терапии: 1-й день – 1000 мг за 30-40 мин и 1000 мг циклофосфана, затем еще 2 дня – по 1000 мг метилпреднизолона. В капельнице также – 100 мл физраствора и 5-10 тыс. ЕД гепарина.

У пожилых больных метилпреднизолон используют по 250-500 мг в день 4-10 дней.

На фоне проведения пульс-терапии возможны повышение или падение АД, некупирующаяся икота, судороги, диссеминация инфекций.

В связи с возможными электролитными нарушениями, способными привести к внезапной смерти, на фоне пульс-терапии нельзя применять мощные диуретики.

Эффективной и несколько менее опасной считается «мини-пульс»-терапия: введение 100-200 мг препарата в течение 2-5 дней с последующим переходом на обычные дозы.

Триамсинолон – несколько активнее преднизолона, дольше действует (часто рассматривают как препарат длительного действия), практически отсутствует минералкортикоидный эффект, но особых преимуществ не имеет, в том числе с точки зрения токсичности (миопатии – см. далее, стрии, гирсутизм).

Препараты длительного действия (продолжительность эффекта более суток, иногда – несколько дней) – дексаметазон, бетаметазон, пролонгированные формы триамсинолона (кеналог и др.).

Минералкортикоидным эффектом практически не обладают. В ряде случаев действуют более мощно, чем преднизолон, чаще используются для длительной поддерживающей терапии либо по специальным показаниям (диагностические тесты; дексаметазон специфически показан для борьбы с некоторыми вариантами отека мозга (в частности, вазогенным на фоне бактериального менингита, при этом важно ввести его до начала антибиотикотерапии), оказывает мощное противорвотное действие, стимулирует развитие сурфактанта у новорожденных).

Бетаметазон в виде двух солей (дипроспан) сочетает довольно быстрое начало действия с длительным эффектом. Меньше, чем у других ГКС, риск повышения внутриглазного давления.

ГКС принято вводить в «суточном» ритме, соответствующем характеру выделения эндогенных гормонов: основную дозу – в утренние часы, остальное – в первой половине дня. Четких доказательств преимущества именно такого ритма в мировой литературе не приводится, но синдром отмены (см. ниже) такой метод значительно смягчает. При РА ночное введение ГКС, пре-

дотвращающее утренний подъем ИЛ-6, позволяет снизить дозу (5 мг преднизолона в это время эквивалентно 15 мг в дневные часы).

Суждение об эффективности ГКС основывается на нормализации клинических либо параклинических сдвигов, характерных для той или иной патологии. Выбор их может быть основан на фармакологическом анамнезе (ранее эффективный препарат), на оценке индивидуальной реакции.

Одним из критериев выбора может быть токсический потенциал препарата, тем более, что число нежелательных эффектов ГКС весьма велико.

Влияние на психику. Обычно – эйфория, возбуждение, вплоть до «преднизолоновых психозов», что ведет к недооценке тяжести своего состояния. Реже – у пожилых – наблюдается депрессивный синдром, что может быть усилено транквилизаторами, сердечными гликозидами, циметидином и др. лекарствами. Наблюдают расстройства внимания и памяти, вплоть до слабоумия (возможно, за счет влияния на гиппокамп, где рецепторы к ГКС выявлены в значительном количестве). Имеется даже гипотеза, что старческое слабоумие связано с эндогенной возрастной гиперсекрецией ГКС.

Влияние практически на все виды обмена веществ. ГКС усиливают катаболизм белка в большинстве органов и тканей. При этом может возникнуть атрофия кожи, миопатия, мышечная слабость, дистрофия миокарда (при ревматизме это приведет к прогрессированию сердечной недостаточности). Возможны дистрофические изменения задней стенки трахеи с ее пролабированием и тенденцией к экспираторному стенозу (ухудшающему состояние больных с бронхоспазмом). Профилактика – применение стероидных и нестероидных анаболических препаратов. Наиболее выражено катаболическое действие у триамсинолона, поэтому у больных дерматомиозитом его применение противопоказано. Триамсинолон чаще вызывает и поражения кожи (стрии).

Нарушается заживление ран, язв. В желудке, в частности, это ведет к возникновению эрозий (особенно при одновременном использовании НПВС) или обострению язвенной болезни. При этом язва большая, безболевая, высок риск язвенного кровотечения. Необходим контроль крови, регулярный анализ кала на скрытую кровь; риск ниже при сочетанном применении антацидов.

Угнетение синтеза белка лимфоидной ткани (наряду с прямым иммуносупрессивным действием) ведет к хорошо известному *обострению инфекций* (как бактериальных, так и вирусных), легкому возникновению гнойных деструктивных процессов. При этом клиника стертая, возникают трудности диагностики, несвоевременность и неадекватность лечения. Поэтому введение гормонов, особенно в высоких дозах, часто требует «прикрытия» антибактериальными средствами; например, при остром ревматизме – под прикрытием пенициллинотерапии (учитывая стрептококковую этиологию заболевания).

Особенно это надо учитывать у больных туберкулезом, где возможна генерализация процесса.

В печени ГКС синтез белка усиливают, в частности, являются *индукторами микросомальных ферментов*, что может менять фармакокинетику других препаратов (антикоагулянты). В то же время эффект самих ГКС могут снижать другие индукторы (фенобарбитал, дифенин), а повышать – ингибиторы ферментов (эритромицин, салицилаты).

Существенны *нарушения минерального обмена*, которые в целом сводятся к задержке натрия (и воды) и усилению выведения калия и кальция. Задержка натрия и воды (в меньшей степени выражена у дексаметазона) ведет к повышению ОЦК, дополнительной нагрузке на сердце и способствует повышению АД. Особенно выраженной эта иатрогенная гипертензия может быть при почечной форме системной склеродермии (в связи с чем ГКС здесь, как правило, не показаны). В то же время при СКВ, гломерулонефрите, узелковом периартериите под влиянием ГКС АД может снизиться (за счет позитивного действия на почки). Вариабельность результатов связана с тем, что репаративные процессы (под влиянием ГКС) могут вторично вести к сужению сосудов с нарушением трофики тканей. В этих случаях требуется снизить дозу, подключить цитостатики.

Выведение калия (с признаками гипокалиемии и гипокалигистии, см. раздел «Клиническая фармакология средств, используемых при сердечной недостаточности») более выражено при совместном применении ГКС с тиазидовыми или петлевыми диуретиками и (или) сердечными гликозидами. Способствует возникновению аритмий, мышечной слабости. Купируется введением препаратов калия, калийсберегающих диуретиков.

Выведение кальция способствует возникновению «стероидного» остеопороза (в 30-50% случаев), особенно у пожилых больных, поскольку после 40 лет костная масса спонтанно снижается на 1% в год (у женщин в менопаузе – на 3-5%, при этом остеопоротический эффект оказывают даже низкие дозы ГКС). Остеопорозу способствуют и дистрофические изменения белкового матрикса кости.

У детей задерживается формирование скелета, у пожилых лиц – повышается риск патологических переломов (чаще – компрессионные переломы губчатых костей тел позвонков, реже, но опаснее с точки зрения последствий – шейки бедра). Может возникнуть асептический некроз головки бедренной кости.

Возникновение или изменение характера болевых ощущений в костях при лечении ГКС может быть сигналом развития остеопороза.

Следует отметить, что ревматические поражения суставов (особенно ревматоидный артрит) сами по себе обычно осложняются остеопорозом.

В качестве базисной профилактики (и терапии) остеопороза, в том числе стероидного, больные должны получать достаточные количества кальция (не менее 1 г

в день, в вечерние часы, лица старше 65 лет и женщины в постменопаузе – 1,5 г). При этом предпочтение следует отдавать цитрату кальция, который эффективнее других солей, т. к. попутно подавляет секрецию паратгормона и лучше всасывается, независимо от уровня желудочной секреции. Кроме того, он меньше, чем другие соли кальция, способствует возникновению нефролитиаза (который, однако, наблюдается только от очень высоких доз). У нас чаще применяют карбонат кальция, оказывающий дополнительное антацидное действие. При этом смягчаются и другие проявления «кальций-дефицитных» заболеваний, в частности, процессы кальцификации атеросклеротических бляшек. Нужно ограничить алюминийсодержащие антациды – связывая фосфаты, нарушают образование фосфата кальция.

Витамин D (стероид – регулятор кальциевого гомеостаза) из расчета 600-800 ЕД в день (возможно введение 100000 ЕД 1 раз в 3 месяца). К сожалению, кальцитриол (его активная форма) имеет довольно малую терапевтическую широту (0,5 мкг в сутки в 2 приема). Препарат *аквадетрим* представляет водорастворимую форму витамина D.

Базисная терапия кальцием и витамином D ведет к коррекции вторичного гиперпаратиреоза у пожилых больных. Имеются комплексные препараты кальция и витамина D.

Фториды, способствуют активации остеобластов (препараты *оссин*, *корберин*, содержащие фторид натрия, *тридин* – содержит фтор и кальций).

Важную роль играют препараты, снижающие активность остеокластов:

- **тирокальцитонин** – вводят по 100-200 ИЕ в день курсами по 2-4 недели парентерально или интраназально. При длительном введении к нему вырабатываются антитела, снижающие активность, а также компенсаторно усиливается выработка паратгормона, вымывающего кальций из костей. Есть данные, что применение низких доз (50 МЕ 5 раз в неделю интраназально) позволяет препарату длительно сохранять активность – видимо, не происходит насыщения кальцитониновых рецепторов остеобластов. Снижает болевые ощущения в костях;
- **бифосфонаты** (алендронат, этидронат, клодронат) – структурно сходны с пирофосфатом – компонентом костной ткани. Селективно локализуются в участках кости под остеокластами и ингибируют их функции, а также дифференцировку предшественников остеокластов. Изменяют проницаемость остеокластов по отношению к кальцию, блокируют фермент тирозинфосфатазу, участвующую в активации остеокластов.

Алендронат наиболее активен, этидронат и клодронат (бонифос – используется лишь для снижения костной резорбции при онкопатологии) значительно слабее, более мощные *ризендронат* и *ибандронат* пока в достаточной мере клинически не испытаны.

Помимо остеопороза, перспективно их использование при болезни Педжета (страдает 3% людей старше 40 лет), в основе которой лежит повышенная активность остеокластов и остеобластов (компрессионная нейропатия, битемпоральное увеличение черепа, патологические переломы за счет хрупкости костной ткани, несмотря на резкую кальцификацию).

Ряд препаратов флавоноидной природы, структурные аналоги гидроксиапатита, анаболические стероиды, ПГЕ₂, гормон роста также могут быть полезной добавкой при остеопорозе; в постменопаузе полезны эстрогены (через 5 лет после менопаузы эффект утрачивается, повышают риск карциномы эндометрия).

ГКС *обладают контринсулярным действием* – у больных латентным диабетом уровень сахара в крови может повыситься. У многих больных, однако, это начальное повышение не прогрессирует и продолжение терапии гормонами вполне возможно. При некоторых вариантах инсулиннезависимого сахарного диабета, например, связанного с высоким титром контринсулярных антител, иммунодепрессивное действие ГКС может способствовать снижению гликемии.

Снижая уровень лимфоцитов, эозинофилов, моноцитов, ГКС в то же время повышают число нейтрофилов в периферической крови, что следует учитывать при оценке данных анализов. Вызывая лимфопению, ГКС в то же время усиливают эритро- и тромбоцитопоз.

Известно влияние ГКС на перераспределение жира, в связи с чем больные приобретают специфический «кушингоидный» облик (лунообразное лицо, отложение жира на животе, спине, бедрах, где ГКС вызывают липогенез – в тканях конечностей они вызывают липолиз). К тому же препараты повышают аппетит, что тоже способствует ожирению. Особенно неприятны эти изменения внешности для молодых больных, которым следует подчеркнуть возможность их обратимости.

К редким, но опасным осложнениям терапии гормонами относятся, помимо язвы, глаукома, задняя катаракта и острый панкреатит.

При проведении пульс-терапии описаны коллапс, судороги, миалгии, тяжелая икота, желудочные кровотечения, внезапная смерть больных (см. выше).

Своеобразным осложнением является «синдром отмены» ГКС, связанный с тем, что вводимые экзогенно препараты подавляют по принципу «обратной связи» выработку кортикотропина в передней доле гипофиза (а возможно, и релизинг-факторов) и вследствие этого – выработку собственных ГКС надпочечниками больного. Наиболее выражен этот синдром после отмены фторированных ГКС, особенно – дексаметазона.

Невысокие дозы (до 5 мг преднизолона, 20 мг гидрокортизона) синдрома отмены обычно не дают. После коротких курсов ГКС он обычно также не выражен (после 4-5 дней приема функция надпочечников полностью восстанавливается через 24-96 часов); мягче проявляется он и у больных ревматизмом.

Быстрая же отмена ГКС после их длительного приема (2-3 недели и более) может вызвать симптоматику острой надпочечниковой недостаточности (гипотония, головная боль, миалгия, депрессия, анорексия) вплоть до *синдрома Уотерхауса-Фредериксена* (рвота, коллапс, судороги). Полное восстановление активности надпочечников происходит через несколько месяцев.

Частым проявлением синдрома отмены является обострение заболевания, по поводу которого гормоны используются (например, при бронхиальной астме – возникновение астматического статуса).

Поэтому дозы ГКС, как правило, снижают постепенно (например, преднизолон, в зависимости от дозы, реакции больного – на 5-1 мг в неделю).

Используют «альтернирующий» ритм введения: двойная доза препарата вводится через день либо три дня подряд с последующим четырехдневным перерывом. Видимо, перерывы способствуют восстановлению функции собственных надпочечников. В качестве стимуляторов их работы в нашей стране используют *этимизол, глицирам, фтивазид*.

Физиологический стимулятор надпочечников – *кортикотропин* – также используют, но в последние годы его эффективность в этом плане считается сомнительной. Кроме того, являясь белком, он может вызывать аллергию. Вместе с тем в ряде случаев выгодно отличается от ГКС: не замедляет рост у детей, меньше риск избыточного эффекта (функция надпочечников усиливается не более, чем в 4 раза), остеопороза, атрофий мышц. Правда, несколько чаще вызывает гипертензию. Фрагмент кортикотропина – *синактен* – менее аллергогенен. В целом применять кортикотропин вместо ГКС нерационально.

Если больной длительно получал ГКС, то даже после их отмены в стрессовых ситуациях может понадобиться дополнительное их введение.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) обычно обладают еще жаропонижающим и анальгезирующим эффектами.

Основной механизм действия НПВС связан с блокадой фермента циклооксигеназы (ЦОГ, простагландинсинтетаза), переводящей арахидоновую кислоту в циклические эндопероксиды, из которых затем образуются простагландины (ПГ), способные «запускать», в частности, фазу альтерации, усиливать процессы эксудации, sensibilizировать рецепторы к медиаторам боли, повышать чувствительность центров терморегуляции к эндогенным пирогенам.

При этом НПВС связываются с тирозином и серином верхней части молекулы ЦОГ, представляющей длинный узкий гидрофобный канал.

Уже упоминалось о двух изоферментах ЦОГ: ЦОГ-1 («конституциональный» фермент) обычно участвует в синтезе ПГ, регулирующих физиологические процессы (защита слизистых оболочек, в частности, желудка, регуляция почечного кровотока, функций тромбоцитов

и т. п.). ЦОГ-2 («индуцибельный» фермент) обычно активируется под влиянием провоспалительных стимулов. Вместе с тем имеются данные, что и активация ЦОГ-1 имеет значение в формировании боли и воспалительного ответа при некоторых ревматических заболеваниях (бурсит, остеоартроз и др.). Большинство используемых НПВС подавляют активность обоих изоферментов ЦОГ, а также стабилизируют мембраны лизосом и снижают миграцию лейкоцитов в очаг воспаления.

В высоких дозах НПВС блокируют ассоциацию арахидоната с G-белком, способствующим клеточной активации.

В небольшой степени НПВС подавляют и липооксигеназу (ЛОГ), переводящую арахидоновую кислоту в *лейкотриены* (их комплекс – медленно реагирующая субстанция анафилаксии), которые активируют металлопротеиназы, участвующие в процессах разрушения синовиальной оболочки суставов. Появились препараты (*цилеутон*), селективно блокирующие активность ЛОГБ, что находит применение при СКВ.

В ревматологии НПВС длительное время являлись средствами выбора при ревматоидном артрите (в том числе ювенильном) – в настоящее время с ними конкурируют малые дозы ГКС, которые, в отличие от НПВС, оказывают не только симптоматический эффект, но и улучшают прогноз (предупреждают деформации, учащают ремиссии и т. п.).

Эффективность оценивают по изменениям степени отека, объема движений в суставе, силе сжатия кисти, лабораторным показателям.

Широко используются НПВС при остеоартрозах (в этом случае используют короткодействующие, наименее токсичные препараты – *диклофенак*, *ибупрофен*, *кетопрофен*), болезни Бехтерева, подагре. При ревматизме их активность немногим уступает ГКС. Используют их и при нетяжелых формах СКВ (в частности, аспирин).

Следует отметить, что признаки СКВ могут спровоцировать некоторые лекарства (апрессин, новокаинамид, сульфаниламиды, противотуберкулезные, противоэпилептические средства. В этой ситуации достаточно их просто отменить). Помимо ревматологии, НПВС широко используют в других областях терапии, а также в хирургии, гинекологии и т. д., нередко в сочетании с антибактериальными препаратами.

Характер действия множества имеющихся НПВС сходен (различия связаны с особенностями фармакокинетики и сравнительной степенью блокады ЦОГ-1 и ЦОГ-2), поэтому классическое подразделение их по химической структуре большой роли не играет.

Все же можно напомнить, что они подразделяются на *салицилаты* (аспирин, бенорилат, дифлунизал, салсалат), *циклические ацетокислоты* (индометацин, сулиндак, толметин), *пиразолоны* (фенилбутазон, апропропазон, фепразон); большая группа *производных арилалкановых кислот* (диклофенак, напроксен, ибупрофен, флугалин,

кетопрофен и др.), наконец – *оксикамы* (пироксикам, мелоксикам). Производные антраниловых кислот (мефенамовая и флюфенамовая) в большей степени относятся к анальгетикам, как и *метамизол* (анальгин).

Наиболее мощными препаратами считают *индометацин*, *диклофенак* (вольтарен), затем примерно равноэффективные *пироксикам*, *напроксен*, затем *аспирин* (которому, однако, многие отводят пальму первенства), *ибупрофен* и его аналоги.

Следует четко представлять, что индивидуальная реакция на НПВС очень варьирует и задача врача часто состоит в том, чтобы подобрать больному «его» препарат. При этом новое для больного лекарство 2-3 дня используют в небольшой дозе (примерно 1/2 терапевтической), чтоб оценить побочные эффекты и лишь затем – в полной дозе. Нужно учесть, что собственно противовоспалительный эффект проявляется значительно позже анальгетического.

«Эталонным» препаратом группы долгое время считали *индометацин*. В настоящее время его применяют ограниченно в связи с выраженными токсическими свойствами, а «пальма первенства» принадлежит скорее диклофенаку и ибупрофену, а также аспирину.

Диклофенак (вольтарен, ортофен) ингибирует обе фракции ЦОГ, а также ЛОГ. Отличается неплохим соотношением эффективности и безопасности (в отношении желудка, почек, меньше дистрофогенное действие). В то же время нередким является токсическое влияние на кровь, описана гепатотоксичность.

При ревматизме по эффективности близок к ГКС. Среднесуточные начальные дозы – 100-200 мг (поддерживающая – 50-60, у детей – 1-2 мг/кг. Не поступает в материнское молоко, хорошо комбинируется с хинолонами. Калиевая соль (вольтарен-рапид) несколько быстрее всасывается и действует. Близок по активности *ацеклофенак* (аэртал).

Ибупрофен считается несколько более слабым препаратом, но в дозах 2400-3200 мг в сутки достаточно эффективен при ревматоидном артрите, остеоартрозе (чаще при нетяжело протекающих вариантах). Главным преимуществом является невысокая токсичность (меньшее влияние на кровь, ulcerогенный эффект). При длительном введении замедляет прогрессирование муковисцидоза. Считается лучшим НПВС у беременных – нет мутагенных эффектов.

Более мощными аналогами бруфена являются *кетопрофен* (орувель, кетонал, кнавон) – имеется и в форме геля для местного действия, *флюбипрофен*.

Одним из способов улучшить фармакокинетические параметры НПВП является применение пролонгированных форм (ретард). Это позволяет более длительно поддерживать достаточно высокий уровень препарата в крови, сократить число приемов препарата в день и добиться некоторого улучшения переносимости со стороны ЖКТ. Наиболее хорошо зарекомендовали себя пролонгированные формы диклофенака (вольтарен-

ретард), ибупрофена (бруфен-ретард) и флурбипрофена (флугалин-ретард).

При системных васкулитах, остром приступе подагры препараты используют в повышенных дозах (в последнем случае – в один прием в сочетании с *аллопурином*).

Препараты сходны и по побочным эффектам, которые возникают у 35-50% больных, в 20% лечение приходится прекращать.

Самое существенное: препараты обладают эрозионным действием на желудок (эндогенные простагландины – естественные протекторы слизистой): диспептические расстройства – в 30%, обострение язвы желудка – в 10-20%, ее осложнения (кровотечения, перфорация) – в 2-5%.

Следует отметить, что кровотечения в пищеварительном тракте в 8% случаев связаны с применением лекарств, 98% от этого числа – за счет НПВС, особенно у пожилых больных (чаще – у женщин). При этом болевые ощущения в брюшной полости минимальны. Необходим соответствующий контроль (реакция на скрытую кровь, ФГС, внимание даже к стертым жалобам).

Факторы риска гастротоксичности НПВС:

- возраст старше 65 лет;
- заболевания пищеварительного тракта в анамнезе;
- сопутствующие заболевания (поражения сердца, печени, почек);
- одновременное применение диуретиков или ингибиторов АПФ;
- высокие дозы НПВС;
- одновременное применение нескольких НПВС или сочетание их с ГКС;

В качестве корректоров более целесообразны простагландиновые препараты: мизопростол (сайтотек), риопростил, энпростил и их аналоги (число перфораций снижается в 10 раз, H₂-блокаторы тоже полезны, но значительно менее эффективны). Появился препарат *артротек*, представляющий сочетание диклофенака с мизопростолом. Есть, однако, данные, что у пожилых мизопростол может негативно влиять на кровообращение. *Нитрофенак* (диклофенак, обогащенный NO), улучшает кровоток в стенке желудка, снижает адгезию и активацию нейтрофилов.

НПВС могут вызвать и эзофагит – после приема препаратов желательно не ложиться в течение получаса.

Введение в форме свечей снижает риск эрозий и удлиняет эффект. (Вместе с тем применение НПВС снижает риск рака пищевода, желудка, толстой и прямой кишки).

Значительно менее частым (2-3%) побочным эффектом НПВС является лейкопения (в основном – при приеме индометацина – необходим периодический контроль крови!). Препараты могут вызвать возбуждение или, напротив, депрессию, ухудшить состояние больных эпилепсией, паркинсонизмом, психическими расстройствами, опасны для водителей и лиц аналогичных профессий (снижают быстроту реакции). Задерживают жидкость, могут

способствовать повышению АД. К менее известным побочным эффектам относится снижение слуха.

Имеется дистрофогенное действие (часто – дистрофия миокарда, что имеет значение при ревматизме).

Получил переоценку характер действия препаратов на почки (ранее широко применялись для снижения протеинурии при гломерулонефрите). Показано, в частности, что в 20-30% случаев применения НПВС вызывают нефротический синдром (анальгетическая нефропатия). У больных обнаруживают мезангиальные гранулемы, интерстициальный нефрит (протеинурию, гематурию), снижение удельного веса мочи.

Эти изменения могут вызвать даже сравнительно небольшие дозы НПВС (до 35 г в год). По некоторым данным, пребывание 25% больных на хроническом гемодиализе связано с использованием НПВС. К тому же препараты снижают почечный кровоток и проявляют антагонизм с диуретиками (снижается, в частности, эффект *фуросемида*). Описана ОПН как реакция гиперчувствительности к НПВС. Способствует нефротоксичности пожилой возраст и сопутствующие заболевания печени. Следует немедленно отменить препарат, при отсутствии улучшения назначить преднизолон (60-80 мг).

НПВС (а также ИАПФ, циклоспорин) следует немедленно отменить при преренальной острой почечной недостаточности (ОПН), связанной с ишемией почек. При ренальной ОПН базисная терапия: непрерывная (до 60 час) инфузия щелочных растворов (маннитол, сода, глюкоза – 400-600 мл/ч) и фуросемида до получения диуреза 200-300 мл/ч.

Снижая выделение через почки сердечных гликозидов, аминогликозидов, НПВС повышают их концентрацию в организме.

Нежелательны при беременности: могут вызвать слабость в родах за счет антипростагландинового эффекта, преждевременное закрытие боталлова протока (при его незаращении – показаны на фоне выраженных нарушений гемодинамики и низкой массы тела новорожденных – до 1800 г, а также неэффективности в течение 2 суток обычной терапии – диуретики, гликозиды). Препараты индометацина в качестве токолитика сейчас практически оставлены.

Все НПВС (как и ГКС) могут способствовать прогрессированию инфекций (сглаживают симптоматику, подавляют фагоцитоз, могут усилить активность фактора некроза опухолей (ФНО) цитокина, считающегося медиатором шока и полиорганной недостаточности, хотя чаще эта активность снижается).

Могут вызвать обострение бронхиальной астмы, у 12-15% больных возникают кожные сыпи и фотосенсибилизация.

Противопоказаны при переломах – ухудшают репарацию, могут вызвать помутнение роговицы глаза – при длительном приеме необходим контроль окулиста. Опасно сочетать с непрямymi антикоагулянтами – высок риск кровотечений.

Аспирин (ацетилсалициловая кислота) – как противоревматическое средство до сих пор считается препаратом выбора в США (в Европе чаще ориентируются на другие НПВС). Используют обычно в дозе 3-4 г в сутки (50-70 мг/кг), при ревматизме – до 100 мг/кг на период отмены ГКС. Анальгезирующее действие препарата оказывает и в значительно меньших дозах (500 мг).

Имеет ряд преимуществ перед другими НПВС: не вызывает дистрофий, лейкопении, задержки жидкости (благоприятен в условиях недостаточности кровообращения). Обладает умеренным антиреоеидным и гипогликемизирующим эффектом. В последние годы нашел применение при СКВ и системной склеродермии. Иногда можно сочетать с противоревматическими средствами других групп (препараты золота, хинолоны, парацетамол – имеется их комплексный препарат бенорилат). Вместе с тем следует подчеркнуть, что сочетание аспирина с другими НПВС (да и вообще сочетание нескольких НПВС между собой), хотя иногда и оказывается более эффективным, чем монотерапия, но, как правило, чаще вызывает токсическое, особенно ulcerогенное, действие с риском кровотечений и угрозой жизни. Комбинируя аспирин с другими НПВС, нужно тщательно титровать дозы.

Важным преимуществом аспирина является выраженный антиагрегантный эффект с улучшением реологических свойств крови и снижением риска тромбозов. После всасывания аспирин контактирует с тромбоцитами в сосудах брыжейки, необратимо подавляя активность и выделение из тромбоцитов *тромбоксана А₂* – простагландина, вызывающего агрегацию тромбоцитов (остальные НПВС действуют здесь обратимо и значительно слабее).

Этого оказывается достаточно для клинического эффекта (*при ИБС*), хотя после метаболизма аспирин в печени антикоагулянтные свойства исчезают. Эффект проявляется даже при очень низких дозах (30-60 мг в сутки), но чаще с этой целью используют 250-325 мг ежедневно или через день (либо первый день – 200-300 мг, последующие – по 100). Высокие дозы преимущества не имеют (кроме случаев ишемического инсульта); по ряду данных, они даже могут блокировать (правда, обратимо) синтез антиагреганта простаглицлина (простаглицлин I) сосудистой стенки. На венозные тромбозы аспирин влияет мало. Показано, что антиагрегантные дозы аспирина не повышают риск церебральных геморрагических осложнений.

Из побочных эффектов наиболее выражен ulcerогенный. Аспириновые язвы не менее опасны, чем пептические, больше предрасположены к кровотечениям и перфорациям. Н₂ блокаторы и антациды при них малоэффективны (защищают только 12-перстную кишку). Может быть использован *мизопропрост* либо *омепразол*.

Кроме того, аспирин может вызвать головокружения, нарушения зрения, слуха (при длительном применении – консультации соответствующих специалистов).

Другие побочные эффекты (влияние на почки, легкие) общие с другими НПВС. При сочетании аспирина с парацетамолом выше риск нефротоксичности. У больных подагрой в начале лечения может повысить уровень уратов в крови.

Обостряя течение бронхиальной астмы, аспирин вызывает также полипоз носа, что в сочетании с непереносимостью препарата носит название «аспириновой триады» (синдром Фернан-Видаля).

У детей на фоне вирусной инфекции аспирин может вызвать синдром Рея (Рейе) – сочетание признаков энцефалопатии и поражения печени с высокой летальностью. У детей до 12 лет применение препарата при вирусных инфекциях сейчас не рекомендуется.

К деацилированным и лишенным антиагрегантного действия салицилатам относятся *месалазин, салсалам*. Препараты проявляют примерно в 25-50 раз меньшую, чем аспирин, антипростаглицлиновую активность, но при ревматоидном артрите по эффекту ему не уступают, демонстрируя умеренное иммунодепрессивное действие. Используются и в терапии неспецифического язвенного колита (традиционно применяемый сульфасалазин более токсичен). Действуют дольше аспирина – возможно введение 2 раза в сутки. Могут давать преходящий ототоксический эффект. Сульфасалазин, в свою очередь, нашел применение при ревматоидном артрите как базисный препарат (см. далее). По эффективности не уступает препаратам золота, но значительно менее токсичен.

Другие препараты в нашей стране используют реже, хотя некоторые из них обладают дополнительными позитивными эффектами либо сниженным токсическим потенциалом.

Напроксен – имеет определенное структурное сходство с диклофенаком, обычно (но не всегда) несколько менее эффективен, но тоже относительно малотоксичен (в отношении почек). Полностью всасывается, содержит только активный d-изомер. Обладает небольшим антиагрегантным эффектом. Обычно используют в дозе 1 г в сутки (в 1 или 2 приема), в последнее время – до 1,5 г; у детей – 2,5-5 мг/кг.

Пироксикам – обладает мощным и длительным действием – достаточно вводить 20 мг однократно. Вместе с тем наряду с аспирином и аэопропазоном является наиболее ulcerогенным препаратом, часто вызывает кровотечения, поэтому особой популярности не снискал. Комитет по безопасности лекарств Великобритании относит его (наряду с индометацином) к наиболее токсичным для ЖКТ препаратам.

В то же время другое производное оксикамов – препарат *мелоксикам* (мовалис – 5 мг в сутки однократно), напротив, оказался относительно селективным блокаторм токсичной ЦОГ-2 (даже в сравнении с диклофенаком, который сам в 220 раз более селективен в действии на этот фермент, чем аспирин), в связи с чем в первых клинических исследованиях выявил существенно мень-

ший ulcerогенный эффект. **Лорноксикам** (ксефокам) в основном оказывает противоболевой эффект.

Другими, еще раньше примененными селективными ингибиторами ЦОГ-2, являются препараты **набуметон** (релафен), **нимезулид** (нимулид, месулид, найз – табл. по 100 мг 2 раза в день), упомянутый **флосулид**. Помимо низкого ulcerогенного потенциала, меньше токсическое влияние на почки, бронхи. **Набуметон** выпускается в капсулах по 500 и 750 мг, обычная доза – 1000 мг на ночь.

Специфичностью в отношении ЦОГ-2 обладает представитель новой группы коксибов **целекоксиб** – исключительно безопасен в отношении ЖКТ, почек, печени, высокоактивен.

Индометацин – в основном сохранил значение при обострении подагры. Применяют в дозах 75-150 мг в сутки. Как уже упоминалось, все побочные эффекты НПВС (ЖКТ, кровь, дистрофии) выражены у него в высокой степени.

К новым препаратам близкой структуры относится **тенидап** – оксиндол, обладающий высокой мощностью. Помимо антиЦОГ-действия, ингибирует интерлейкины и фактор некроза опухолей. Используют по 120 мг в сутки.

Препараты **фенилбутазон** (бутадиион), содержащий его **реопирин** относятся к наиболее старым и токсичным (в частности, для печени) препаратам, в мире практически не используются. Вместе с тем бутадиион обладал и рядом позитивных особенностей: седативным, урикозурическим, антикоагулянтным эффектами, мог снизить метаболизм ГКС. В попытке сохранить позитивные свойства и снизить токсичность созданы более современные аналоги – **фепразон**, **перклюзон**.

Следует еще раз подчеркнуть, что отдельные НПВС отличаются не столько по эффективности, сколько по токсическому потенциалу. При этом даже удвоение дозы ведет лишь к небольшому усилению активности, при значительном повышении риска осложнений.

Помимо противовоспалительного, НПВС оказывают жаропонижающий и анальгетический эффекты, хотя большинство упомянутых препаратов с этой целью используются редко (практически – в основном аспирин). При этом селективные ингибиторы ЦОГ-2 обладают обычно меньшим анальгетическим эффектом.

Часто как жаропонижающее используют **ацетаминوفен** (**парацетамол**), у детей – в сочетании с физическим охлаждением. Малотоксичен, хотя в высоких дозах (несколько граммов) вызывает метгемоглобинемию, а также поражение печени за счет образования токсичного метаболита (летальный синтез). Распространены комбинации его с **кофеином**, **аспирином**, **кодеином** (**цитрамон**, **солпадеин**), которые дают и анальгетическое действие. Собственная анальгетическая активность парацетамола невысока. Правда, появились данные о целесообразности его длительного использования при остеоартрозе.

У некоторых больных после операции под общим наркозом возникает злокачественная гипертермия – редкая патология, связанная с мембранными дефектами и нарушением депонирования кальция. При этом НПВС и антикальциевые препараты не помогают. Используют препарат **дантролен** (сходный структурно с **дифенином**), который блокирует выход кальция из микросом.

Хотя в эксперименте большинство НПВС проявляет анальгетический эффект, в клинике с этой целью в мире используют в основном аспирин.

В последние годы высокий анальгетический эффект отмечают у кетопрофена.

В последние годы появился препарат **кеторолак-траметамол** (в ампулах и таблетках), (**торадол**, **кет-радол**), по мощности близок к опиоидам, но без их побочных эффектов. 30 мг кеторолака эквивалентны 10 мг морфина. Обладает антиагрегантными свойствами, способен вызывать кровоточивость. По ulcerогенному эффекту значительно (в 5-10 раз) опаснее других НПВС. Непосредственно во время оперативного вмешательства (а также при остром инфаркте миокарда или для обезболивания родов) применять нельзя, так как имеет много побочных эффектов (влияние на печень, ЦНС, дыхательный центр), способных ухудшить прогноз в этой ситуации.

В нашей стране продолжает применяться **метамизол** (это международное название всем известного **анальгина**) с небольшим спазмолитическим действием, применение которого в мире из-за токсических свойств (кровь, почки) ограничено.

За счет комбинации анальгина со спазмолитиками получены препараты **баралгин**, **триган** с более мощным обезболивающим действием – эффективны при болях за счет спазма. При почечной колике, в частности, снижают образование мочи за счет торможения почечных простагландинов.

Амидопирин и содержащие его препараты (типа реопирина) использоваться не должны из-за потенциальных онкогенных свойств.

Для вспомогательного анальгезирующего действия у ревматологических больных используют кальцитонин, антидепрессанты, хондропротекторы (см. далее).

Базисные противоревматические препараты – в отличие от НПВС не просто облегчают симптоматику, но могут благоприятно модифицировать характер течения заболевания. Используются в основном при ревматоидном артрите (если он прогрессирует, несмотря на терапию НПВС или преднизолоном в низких дозах, при возникновении деформаций, эрозий, при внесуставных проявлениях – невропатия, кожные язвы и т. п.), а также при некоторых васкулитах.

Наименее токсичной в этой группе представляется давно используемая подгруппа **хинолоновых** препаратов (а также упомянутый выше **сульфасалазин**). Основным у хинолонов является противомаларийное действие (эффективно убивают плазмодиев).

В механизме антиревматического действия играет роль подавление «представления» антигенов и аутоантигенов (за счет накопления препаратов в цитоплазме макрофагов), мембраностабилизирующий эффект, взаимодействие с нуклеиновыми кислотами, антагонизм с интерлейкинами (в частности, предотвращение разрушения хряща ИЛ-1), снижение активности лейкотриенов (в частности, МРСА, биологическую активность которой определяют лейкотриены Д4, С4, В4), торможение антиген-индуцируемой стимуляции лимфоцитов, индукция их апоптоза, укрепление коллагеновых волокон. Отмечено также легкое гиполипидемическое и антитромботическое действие.

Усиливают действие цитостатиков, ингибируя работу насоса, вымывающего их из клеток.

Первым начали использовать **хлорохин** (делагил), как правило, в стандартной дозе (0,25 г 1 раз в день после еды). Увеличение дозы терапевтического эффекта заметно не усиливает, но резко увеличивает число осложнений. Эффект начинает проявляться через 1-2 месяца, полностью развивается через полгода, причем любой перерыв в лечении резко снижает его эффективность. Использование коротких курсов смысла не имеет. Целесообразно комбинировать с метотрексатом (см. ниже).

При СКВ собственной роли не играет, но при добавлении к основным препаратам может дать более мягкое течение заболевания.

Хлорохин дает довольно много осложнений. К частым, но не опасным относят диспептические реакции, лейко- и тромбоцитопению, депигментацию волос. Редкие, но опасные – повреждения зрения, причем возможны 3 варианта: дефекты аккомодации и конвергенции, отложение в роговице (обычно преходящее), наиболее тяжелое – ретинопатия, отек соска зрительного нерва (в процессе приема препарата требуется осмотр окулистом 1 раз в 3 месяца). Возможны также поражения слуха и миопатия.

Несколько менее токсичен **гидроксихлорохин** (**плаквенил**). К тому же он обладает большим антивирусным и дезагрегантным действием и в последние годы «опережает» делагил по применению.

При лечении хинолонами может проявиться «вторичная» неэффективность после начального позитивного эффекта. Их пытаются комбинировать с другими противоревматическими средствами (препарат **пресоцил**: преднизолон + аспирин + делагил). Используют и при СКВ.

Препараты золота считаются более эффективными, чем хинолоны (в случае хорошей переносимости эффективность достигает 70%). Длительно задерживаются в синовиальной оболочке суставов. Механизм действия, по-видимому, сходен с таковым у хинолонов, в частности, подавляют функции макрофагов. Лечение начинают с пробной дозы (равной половине однократной). При хорошей переносимости вводят 1 раз в неделю (6-8 месяцев), затем 1 раз в 2 недели (3-4) месяца,

затем – 1 раз в 3 недели. К сожалению, длительное лечение переносят не более 40-50% больных.

Частые осложнения – аллергические реакции (для смягчения – антигистаминные препараты, унитиол, иногда – ГКС). Опасные осложнения – анемия, гипотония, тромбозы. Типичным является поражение почек («золотая нефропатия»), поэтому необходим периодический контроль мочи больных. Ауротерапию продолжают при уровне протеинурии не выше 0,2 г/л, микрогематурии – не более 5-10 эритроцитов в поле зрения.

Более токсичными при этом являются старые препараты (кризанол, миокризин), вводимые парентерально. Меньшую токсичность – обычно лишь диспептические расстройства – (но и меньшую активность, медленное наступление эффекта) проявляют «пероральные» препараты **аурунафин** (начинают терапию с 2 мг, доводя постепенно разовую дозу до 30 мг), **ауротиомалат** (вводят по 50 мг в неделю до общей дозы 2000 мг; при неэффективности на этой дозе введение прекращают). С мочой почти не выделяются, поэтому риск нефротоксичности невысок.

В начале лечения золотом (как и другими «базисными» препаратами и Т-активином) у части больных воспалительный процесс может обостряться.

d-пеницилламин (**диметилцистеин**) – комплексообразующий препарат; в настоящее время как базисное противоревматическое средство используется ограниченно – при неэффективности других базисных препаратов. Считают, что, связывая медь, d-пеницилламин активирует коллагеназу, снижает процессы склерозирования (латирогенный эффект, который в последние годы отмечают и у **кетотифена**, оказывающего при склеродермии антифиброзное действие). Применяется в основном для лечения кожной формы системной склеродермии (вместе с антикальциевыми препаратами и ИАПФ) и при болезни Вильсона-Коновалова. Препарат достаточно токсичен, может вызвать аллергию, аутоиммунные реакции типа синдрома Гудпасчера, поражает печень, обнаруживает «вторичную неэффективность». Почти у половины больных лечение приходится прекращать. Пиридоксин несколько снижает его токсичность.

К базисным препаратам относят и **лефлюнамид** (арава) – эффект наступает быстрее, но тоже много нежелательных реакций.

В целом базисные препараты сейчас используют весьма ограниченно.

Тетрациклин – используют как препарат, снижающий деструкцию коллагена за счет подавления активности коллагеназы (а **доксциклин** – металлопротеиназ).

В качестве дополнительных средств при **остеоартрозе** применяют «хондропротекторы», улучшающие репарацию суставного хряща: артепарон, румалон, мукартрин, гепарин, орготеин (супероксиддисмутаза). Их вводят только вне обострения.

Артепарон при этом – базисный хондропротектор. Вводят по 10-15 инъекций на курс (внутримышечно или в полость сустава), курсы повторяют через 3 месяца в течение нескольких лет. Повышает риск кровотечений, нельзя применять беременным, детям, после перенесенного инсульта, может усилить остеопороз.

Примерно так же используют **румалон**, который менее токсичен (в основном – гиперчувствительность).

В последние годы появились хондропротекторы для перорального применения (**структум, хондроксид**). Их эффект усиливают препараты, улучшающие микроциркуляцию (типа **пентоксифиллина**).

Цитостатики – основное применение находят в онкологии, поскольку подавляют рост быстро размножающихся клеток опухолей. Этот же эффект они проявляют в отношении иммунокомпетентных клеток. По механизму являются антиметаболитами или алкилирующими агентами.

К наиболее широко применяемым (в связи с эффективностью и низкой токсичностью) относится **метотрексат (аметоптерин)** – антиметаболит фолиевой кислоты, блокатор дигидрофолатредуктазы (ДФР), а также ряда «дистальных» фолатзависимых ферментов, участвующих в синтезе ДНК: тимидилатсинтетазы, аминдазолкарбоксамидтрансформилазы (АИКАР) и др. При этом блокада ДФР, как и антипролиферативный эффект, выявляется от высоких доз препарата, а блокада дистальных ферментов (без антипролиферативного действия) – от более низких. Метотрексат высвобождает аденозин, обладающий противовоспалительной активностью.

Его вводят парентерально в дозе 0,75 мг/кг (5-15 мг) 1 раз в неделю, при необходимости сочетая с ГКС. В средней дозе (около 10 мг) вызывает клиническое улучшение более, чем у 70% больных ревматоидным артритом, в 30% случаев позволяет прекратить прием стероидов.

Иногда практикуется болюсное внутривенное введение (40 мг 1 раз в неделю 4-8 недель) – может дать эффект без тяжелых токсических реакций; описано внутрисуставное введение у больных с синовитом, резистентных к ГКС.

В сравнении с азатиоприном – ранее применявшимся наиболее широко, метотрексат в 2 раза эффективнее и в 1,5 раза реже дает нежелательные эффекты. Показано, что сам метотрексат подавляет активность цитокинов (лейкотриены, интерлейкины) и усиливает синтез их ингибиторов, а его метаболиты эффективно подавляют активность металлопротеиназ (стромелизин) и коллагеназы, играющих роль в патогенезе разрушения суставной поверхности.

Циклофосфамид (алкилирующий агент) – наиболее мощный препарат данной группы, но и весьма токсичный. Вводят ежедневно в дозе 3 мг/кг, эффект проявляется примерно через 10 дней. Может использоваться для пульс-терапии совместно с метилпреднизолоном,

применяется при васкулитах (в частности, при гранулематозе Вегенера вводят 200 мг в сутки или 400 мг – через день, или 800 мг – 1 раз в неделю до общей дозы 6-8 г). Используется и локально – для внутрисуставного введения. Дольше 3 месяцев вводить нельзя из-за тяжелого влияния на гонады.

Азатиоприн (имуран) – сейчас используется ограниченно. Вводят примерно по 100-200 мг в сутки; часто – в сочетании с преднизолоном (при васкулитах). Эффект наступает через 20-60 дней. Выгодно использовать для поддерживающей терапии при люпус-нефрите: не дает опухолей мочевого пузыря, преждевременной менопаузы.

Циклоспорин (сандиммун) – блокатор ИЛ-2 – чаще используют для подавления реакций отторжения. Может повышать АД, вызывать азотемию, поражение печени. Дорогостоящий препарат.

Чаще всего эти препараты используются при ревматоидном артрите наряду с базисными (пока не разовьется действие последних).

Цитостатики весьма токсичны, причем токсичность связана с основным эффектом – подавлением роста быстро размножающихся клеток (крови, покровного эпителия).

Выявляется лейко-, тромбоцитопения, анемия. Контроль крови при лечении цитостатиками – не реже 1 раза в месяц. Гемотоксичность препаратов можно снизить сопутствующим введением малых доз преднизолона.

Диспептические (тошнота, рвота, понос) и дизурические (вплоть до геморрагического цистита под влиянием циклофосфана) расстройства отражают соответственно повреждения эндотелия пищеварительного канала и мочевыводящих путей.

Подавляется размножение половых клеток, отсюда – нарушения сперматогенеза, менструальные расстройства.

В связи с подавлением иммунных реакций возможно легкое возникновение и обострение инфекций. При этом **азатиоприн**, подавляющий преимущественно активность Т-системы, ведет к обострению вирусных инфекций, туберкулеза, бруцеллеза, а циклофосфан, действующий больше на В-лимфоциты, ведет к обострению бактериальных поражений.

Учитывая, что Т-системы контролируют опухолевый иммунитет (а также трансплантационный, реакции замедленного типа, процессы старения, лекарственную иммунопатологию; В-системы – реакции немедленного типа), иммунодепрессанты могут индуцировать развитие опухолей (это не отмечено для метотрексата). У них отмечен тератогенный эффект (кроме азатиоприна).

Как уже упоминалось, **метотрексат** – относительно малотоксичный препарат. Вместе с тем, помимо общих для цитостатиков побочных эффектов, может быть гепатотоксичен, что потенцируется алкоголем (в период лечения должен быть исключен). Может провоцировать пневмонии, бронхоспазм, легочный фиброз

(при повторном применении – как правило; в качестве *корректора* используют *фолиниевую кислоту* – может, правда, спровоцировать обострение ревматического процесса). Дает нейротоксические осложнения за счет накопления аденозина (устраняются *эуфиллином*). *Гепатотоксичность метотрексата снижается при комбинации с хинолонами (плавкенил), а гемотоксичность – с сульфасалазином либо циклоспорином.*

При комбинации с НПВС токсические реакции возникают чаще. Отмена метотрексата может привести к обострению на 3-4 неделе.

Применение последнего в ревматологии, несмотря на известные токсические свойства, представляется перспективным. Угнетая ИЛ-2, оказывает селективное действие на Т-лимфоциты, в отличие от других цитостатиков не угнетает кроветворение.

Проходят клинические испытания моноклональные антитела к цитокинам.

Противоподагрические препараты

Их относительно немного. Для снятия болевого синдрома (атака при подагрическом артрите – финал метаболических нарушений) используют индометацин, ибупрофен в высоких дозах. Раньше применяли колхицин, снижающий активность нейтрофилов (по 1 мг каждый час – 4 часа, затем каждые 2 часа – до 8 мг в день). Может вызывать тяжелые диспептические расстройства, дерматиты, нарушения минерального обмена, нарушать сперматогенез, менструальный цикл. Сейчас используют крайне редко – описаны смертельные исходы от стандартных доз.

Для снижения синтеза мочевой кислоты (при рецидивах мочекаменной болезни, неэффективности урикозурических препаратов, высокой бессимптомной гиперурикемии) в качестве основного препарата используют *аллопуринол* – 300 мг в день, (его комбинация с урикозурическим средством бензбромароном – *алломарон*), *оксипуринол* (аллоксантин). Препараты препятствуют образованию кальцинатов в почках, предупреждают приступы и рецидивы. Кормящим матерям не назначают, доза снижается при нарушении функции почек (при этом применяют только аллопуринол).

Нередко дают диспепсические расстройства, аллергические реакции. Больному нужно вводить много жидкости.

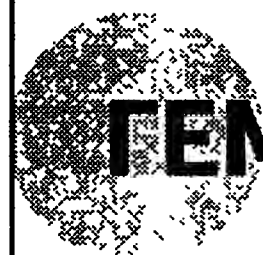
Пробенецид – выводит ураты, у нас используют мало, снижает почечную экскрецию многих лекарств.

Сульфинперазон (антуран) – также урикозурический препарат – в сравнении с аллопуринолом менее эффективен и более токсичен. Для лечения острых приступов не пригоден. При сочетании его с НПВС повышается риск кровотечений и ulcerогенного действия.

Следует ограничить препараты, усиливающие задержку или отложение уратов: *аммония хлорид, аскорбиновую кислоту, пиразинамид, алкоголь* (провоцирует уратный нефролитиаз). Нужно учитывать, что идеальная РН для растворения уратов – 6,4.

Таким образом, при учете клинико-фармакологических параметров противовоспалительные средства позволяют эффективно контролировать целый ряд патологических процессов, в частности, в ревматологии.

Часть VII



ГЕМАТОЛОГИЯ

Глава 1. Патофизиология эритропоэза

632

Глава 2. Анемии

640

Кровь выполняет разнообразные функции: снабжение тканей кислородом и субстратами для энергетических и пластических процессов, выведение метаболитов и токсинов из тканей, транспорт гормонов и биологически активных веществ, тромбообразование и барьерную роль. В периферической крови взрослого человека одновременно циркулируют 25×10^{12} /л эритроцитов, $30\text{--}50 \times 10^9$ /л лейкоцитов и около 15×10^{11} /л тромбоцитов. Клеточные элементы составляют около 40% общего объема крови. В отличие от других тканей мезодермального происхождения, которые, как правило, характеризуются редкой сменой клеточных популяций, клетки крови постоянно погибают и заменяются новыми. При этом эритроциты циркулируют в крови приблизительно 4 мес, тромбоциты – около 1 нед., а гранулоциты – менее 10 ч. Каждый день теряется 1×10^{11} клеток крови, которые стареют, разрушаются и заменяются на равное количество новых. Чтобы удовлетворить эту постоянную потребность в новых клетках, гемопоэз не прерывается в течение всей жизни. Вследствие этого кроветворные ткани – наряду с эпителием желудочно-кишечного тракта, яичками и эпидермисом – являются одними из наиболее митотически активных.

Таким образом, относительное постоянство клеточного состава периферической крови и, в частности, ее эритроцитарного звена, регулируется соотношением двух процессов: образования эритроцитов – эритропоэза и их разрушения – эритродиереза.

Регуляция эритропоэза. Основные факторы регуляции эритропоэза:

- стволовые кроветворные клетки;
- гемопоэтическое микроокружение (стромальные клетки);
- эритропоэтин и ингибиторы эритропоэза.

Согласно унитарной теории кроветворения, все клетки крови происходят из одного класса стволовых клеток.

Стволовая клетка дает начало всем клеткам крови. Популяция стволовых клеток малочисленна. Их морфологические особенности не идентифицированы, а роль в регуляции гемопоэза доказана функциональными методами, показавшими способность одиночных

клеток генерировать несколько ростков кроветворения. Таким образом, стволовые клетки в настоящее время определены не морфологически, а функционально. Предполагают, что они встречаются с частотой 1 на 10^6 ядродержащих костномозговых клеток человека; по более сдержанным оценкам, эта доля составляет 1 на 10^7 .

Способность к самообновлению является ключевой функцией стволовой клетки. В настоящее время имеются две теории механизма самообновления. Согласно первой, деление стволовой клетки асимметрично: из двух произведенных одна – недифференцированная, другая – дифференцированная, предназначенная продуцировать зрелые клетки крови. В соответствии со второй теорией, стволовая клетка при каждом делении производит или две новые стволовые клетки, или две более зрелые клетки. Пул стволовых клеток, таким образом, поддерживается не точным асимметричным делением каждой из них, а равновесием между числом делений, увеличивающих количество стволовых клеток, и делений, связанных с появлением более зрелых клеток.

В момент, когда стволовая клетка оставляет самообновляющийся пул, чтобы пополнить дифференцирующийся пул, морфологически она по-прежнему выглядит как примитивная бластная клетка и сохраняет способность производить клетки всех линий. С каждым последующим делением дочерние клетки-предшественники становятся все более ограниченными в их способности к продукции клеток крови разных линий. Если изолировать клетки-предшественники и разрешить им размножаться и дифференцироваться, они будут генерировать клетки, которые в совокупности принадлежат только к одному или нескольким росткам гемопоэза. Более дифференцированные клетки-предшественники производят меньшее количество клеточных линий с меньшим количеством образующихся клеток. Эти концепции, подтвержденные результатами проводимых в течение нескольких десятилетий экспериментов *in vivo* и *in vitro*, легли в основу существующей иерархической модели кинетики стволовых клеток.

Гемопоэтическое микроокружение. Стволовые клетки, если их поместить в простую питательную среду, погибнут без дифференцировки или деления. Что-

бы поддерживать процесс гемопоэтического самообновления и дифференцировки, стволовые клетки и их потомство должны находиться в непосредственной близости от негемопоэтических мезенхимных клеток, называемых *стромальными клетками*. Эта гетерогенная группа состоит из фибробластов, эндотелиальных клеток, остеобластов и адипоцитов, располагающихся на эндостальной поверхности в костномозговой полости. Гемопоэтические клетки нуждаются в двух тесно связанных между собой элементах – в растворимых гемопоэтических факторах роста и мембраносвязанных молекулах присоединения (прикрепления). Эти условия обеспечивают стромальные клетки.

Гемопоэтические факторы роста (ГФР), или колониестимулирующие факторы (КСФ), относятся к классу гликопротеиновых гормонов, которые необходимы для регуляции деления и дифференцировки гемопоэтических клеток. Эти гормоны требуются для выживания, пролиферации, дифференцировки и функционирования всех гемопоэтических клеток. Хотя первоначально они были обнаружены как спонтанно секретлируемые продукты Т-клеточных опухолей, теперь очевидно, что эти гормоны продуцируются в основном стромальными клетками костного мозга, а также Т-лимфоцитами и моноцитами.

Эритропоэтин (ЭП) – гуморальный регулятор эритропоэза. Основным источником его являются почки, их перитубулярные клетки – в них образуется до 85-90% гормона, остальное количество вырабатывается в макрофагах. Синтез и секреция ЭП определяется уровнем оксигенации почек. Структурой нефрона, чувствительной к гипоксии, является гемсодержащий белок перитубулярных клеток, связывающий молекулу кислорода. При достаточной оксигенации почек оксиформа гемопротейна блокирует ген, регулирующий синтез ЭП. В отсутствии кислорода деоксиформа гемопротейна прекращает тормозить его синтез. При дефиците кислорода в почечных структурах активируются чувствительные к гипоксии ферменты. Например, фосфолипаза A_2 , ответственная за синтез простагландинов, активирующих аденилатциклазу и вызывающих рост концентрации цАМФ в перитубулярных клетках почек, синтезирующих ЭП. Лактан, адреналин, нор-адреналин, взаимодействующие с β_2 -адренорецепторами почек, также активируют аденилатциклазную систему, при этом нарастает концентрация цАМФ и цГМФ, стимулирующих синтез и секрецию ЭП.

Нормальное содержание ЭП в крови у мужчин составляет 5,6-28,9 ЕД/л, у женщин – 8,0-30,0 ЕД/л, но при гипоксии оно может возрасти в 1000 и более раз. Существует взаимосвязь между величиной гематокрита и уровнем гормона в плазме. При гематокрите, равном 40-45%, концентрация ЭП составляет 5-80 ЕД/л, а при гематокрите, равном 10-20% – 1000-8000 ЕД/л плазмы. ЭП усиливает пролиферацию клеток-предшественниц эритроидного ряда — КОЕ-Э, а также всех

способных к делению эритробластов и ускоряет синтез гемоглобина во всех эритроидных клетках, включая ретикулоциты. Гормон «запускает» в чувствительных к нему клетках синтез иРНК, необходимых для образования энзимов, участвующих в биосинтезе гема и глобина. ЭП увеличивает кровоток в сосудах гемопоэтической ткани и выход в кровь ретикулоцитов из его синусоидов.

Эритропоэз активируют андрогены, увеличивающие чувствительность ткани костного мозга к ЭП. Стимулирующее влияние оказывают продукты их редуктазного превращения – 5 β -Н-метаболиты. Эстрогены обладают противоположным действием. После полового созревания устанавливающиеся различия в содержании эритроцитов и гемоглобина с более высокими их значениями у мужчин, чем у женщин, связаны с указанным эффектом половых гормонов. Катехоламины, взаимодействуя с β -адренорецепторами КОЕ-Э, усиливают пролиферацию этих эритроидных клеток-предшественниц.

Торможение эритропоэза вызывают особые вещества – *ингибиторы эритропоэза*, образующиеся при увеличении массы циркулирующих эритроцитов, не соответствующей потребностям тканей в кислороде. Они обнаруживаются в плазме крови у больных с хронической почечной недостаточностью, сопровождающейся уменьшением массы действующих нефронов. Эритропоэз угнетают также кейлоны и факторы, вырабатываемые клетками микроокружения при стимуляции лейкопоэза, например интерфероны, трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), 6-TNF, ретиноевая кислота, ИЛ-5 и другие цитокины. Ингибиторы удлиняют цикл деления эритроидных клеток, тормозят в них синтез гемоглобина. Предшествующие деления клетки, дающие начало эритропоэтинчувствительным эритроидным клеткам-предшественникам, в основном независимы от ЭП. Пролиферация и созревание на этих этапах определяются ГМ-КСФ и ФСК, которые образуются местно в стромальном микроокружении костного мозга. Кроме того, они могут быть специфически усилены ИЛ-3, секретлируемым активированными Т-лимфоцитами.

Из костного мозга в кровь поступают ретикулоциты, в течение суток созревающие в эритроциты. Поэтому количество ретикулоцитов в крови отражает эритроцитарную продукцию костным мозгом, и по их количеству в крови судят об интенсивности эритропоэза, регулирующей состав периферической.

Миелограмма – процентное соотношение клеток костного мозга. Среди клеток костного мозга различают клетки ретикулярной стромы и миелокарициты – клетки кроветворной ткани костного мозга (паренхимы) с их производными – зрелыми клетками крови.

Ретикулярные клетки стромы костного мозга не принимают непосредственного участия в кроветворении, однако они имеют большое значение, так как создают

необходимое микроокружение для кроветворных клеток. К ним относятся клетки эндотелия, выстилающего костномозговые синусы, фибробласты, остеобласты, жировые клетки. Морфология их ничем не отличается от описанной ранее. При подсчете миелограммы они расцениваются как ретикулярные.

Все клетки костного мозга (не менее 500) подсчитываются подряд в нескольких участках мазка, и определяется процентное содержание каждого вида клеток.

При оценке пунктата костного мозга наряду с процентным содержанием в нем миелокариоцитов учитывается отношение количества клеток лейкопоэтического ряда к числу клеток эритробластического ряда. У здоровых людей лейкоэритроидное соотношение равно 4:1 или 3:1. При гиперплазии элементов эритропоэза количество клеток увеличивается за счет эритрокариоцитов и лейкоэритроидное соотношение снижается до 1:1 и менее. Такая картина наблюдается при различных формах анемии (постгеморрагической, гемолитической, B_{12} -дефицитной).

При нелеченной B_{12} -дефицитной анемии количество клеток увеличивается преимущественно за счет мегалобластов, а в начале ремиссии – за счет нормоцитов. При этом величина лейкоэритроидного соотношения достигает 1:8. При полной ремиссии оно приближается к норме. С уменьшением количества элементов гранулоцитопоеза уменьшается величина лейкоэритроидного соотношения. Такая картина наблюдается при агранулоцитозе. При одновременном уменьшении количества клеток лейко- и эритроцитопоеза (т. е. подавлении обоих ростков кроветворения) нормальное соотношение между ними может сохраняться. Подобное состояние может наблюдаться при гипопластической анемии. Значительное увеличение количества костномозговых элементов наряду с увеличением лейкоэритроидного соотношения свидетельствует о гиперплазии миелоидных элементов. Оно характерно для лейкозов, инфекций, интоксикаций и других состояний.

При оценке пунктата костного мозга очень важно также учитывать соотношение между молодыми и более зрелыми формами нейтрофильных гранулоцитов (костномозговой индекс их созревания). В норме он равен 0,7. Определяют костномозговой индекс из соотношения (промиелоциты + миелоциты + метамиелоциты + палочкоядерные + сегментоядерные) : нейтрофильные гранулоциты.

Таким же образом определяется индекс созревания эозинофильных гранулоцитов, в норме он также равен 0,7.

Индекс созревания эритрокариоцитов – это отношение количества гемоглобинсодержащих нормоцитов (а в патологических случаях – мегалобластов) к количеству всех клеток эритробластического ряда: (полихроматофильные + оксифильные нормоциты) : (эритробласты + пронормоциты + нормоциты).

В норме этот индекс равен 0,8. При оценке миелограммы необходимо знать динамику периферической

крови и состояние больного. Помимо изменений количества клеток лейкоцитопоеза и эритроцитопоеза следует учитывать степень их созревания.

При увеличении количества клеток лейко- и эритроцитопоеза и задержке их созревания в пунктате костного мозга возможно уменьшение их содержания в периферической крови. В других случаях (например, при эритремии) отмечается увеличение количества эритрокариоцитов в костном мозге без нарушения их созревания, сопровождающееся увеличением числа эритроцитов в крови.

Клиническое использование эритропоэтина. После того как были клонированы и изолированы первые человеческие гемопоэтические факторы роста, успешные экспериментальные и клинические испытания способствовали стремительному их введению в практическую медицину. В клинической практике ЭП нашел широкое применение при следующих заболеваниях и состояниях, сопровождающихся анемией:

1. Хроническая почечная недостаточность (диализные и преддиализные пациенты).
2. Онкологические заболевания (цитостатическая терапия).
3. Трансплантация органов и тканей.
4. СПИД (терапия ВИЧ-инфекции зидовудином).
5. Аутодонорство.
6. Пред- и послеоперационный период без аутодонорства.
7. Анемия при хронических воспалительных заболеваниях.
8. Анемия у ослабленных пациентов (пожилые люди, недоношенные дети, обожженные и т. д.).
9. Отказ от трансфузий аллогенных гемокомпонентов.

ЭП признан неотъемлемой составляющей длительной заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), находящихся на программном гемодиализе. У 95-98 % пациентов, находящихся на гемодиализе, имеются показания для назначения препаратов ЭП (содержание гемоглобина около 80 г/л). Выявлена эффективность комбинации ЭП с препаратами железа, витаминами, кальцитриолом. Через неделю после начала терапии количество ретикулоцитов в крови возрастает в 2-3 раза, а через 2-3 нед. увеличивается содержание гемоглобина. При лечении анемии, сопровождающей ХПН, темпы прироста эритроцитарной массы после инъекций ЭП могут быть заторможены в случае отсутствия одновременного назначения препаратов железа (применение ЭП быстро истощает функциональный резерв железа в организме больного), а также в случае одновременно имеющейся интеркурентной инфекции. Последняя стимулирует продукцию медиаторов воспаления, таких, как ИЛ-1, фактор некроза опухоли или интерферон, снижающих чувствительность костного мозга к ЭП. В этом случае необходимо увеличивать дозу вводимого больному гормона. После отмены ЭП у пациентов на гемодиализе

содержание гемоглобина снижается со скоростью 1,4-6,9 г/л в неделю.

Главный побочный эффект такого лечения – гипертензия, особенно при значительном повышении уровня гемоглобина. Оказалось также, что внутривенное или подкожное введение ЭП должно проводиться при обязательном контроле величины гематокрита с тем, чтобы его прирост не превышал 3-4% в месяц, а в конце лечения – оптимальной для вязкости крови величины гематокрита, равной 36%. Такой режим инъекции ЭП связан с тем, что после его применения объем плазмы имеет тенденцию к уменьшению, в то время как эритроцитарная масса нарастает, а общий объем крови сохраняется относительно постоянным. Одновременно ЭП стимулирует тромбоцитопоэз, увеличивая содержание тромбоцитов в крови на 10-20%. Поэтому постепенное повышение гематокрита предупреждает нежелательные резкие изменения вязкости крови.

Использование в медицинской практике ЭП сделало тысячи пациентов, подвергающихся почечному диализу, независимыми от гемотрансфузий и существенно улучшило качество их жизни.

Вторую группу состояний, поддающихся терапии ЭП, составляют анемии при таких хронических состояниях, как рак, СПИД и ревматизм. Однако пациентам этой группы требуются большие дозы ЭП, чем больным с ХПН. Объясняется это тем, что хроническое воспаление сопровождается усиленным высвобождением макрофагами в кровь ИЛ-1 и фактора некроза опухоли, снижающих продукцию ЭП и чувствительность коммитированных клеток к гормону, а также тормозящих использование костным мозгом тканевого запаса железа, что вызывает эритроидную гипоплазию кроветворной ткани и сниженное поступление ретикулоцитов в кровь.

В целом, чем выше базальный уровень ЭП, циркулирующего в плазме пациента, тем меньше эффективность терапии ЭП.

Третьей областью применения терапии ЭП является *аутодонорство* эритроцитов у хирургических пациентов. Назначая ЭП в контролируемых условиях, гематолог может стимулировать умеренный эритроцитоз, который позволяет при кровопотере избежать развития тяжелой анемии. Таким способом удастся сохранить несколько доз эритроцитов и исключить тем самым необходимость в переливании аллогенных эритроцитов и ассоциированный с этим риск. Единственным препятствием к назначению данной терапии являются ограниченные возможности гематологов и банков крови. Учитывая, что при проведении срочных и внеплановых операций используется большое количество продуктов крови, без аллогенного донорства и переливания крови вряд ли можно будет обойтись. Однако при все увеличивающемся числе состояний, требующих поддержки эритроцитами, доля аутологичного, ЭП-стимулированного донорства будет возрастать.

Эритродиерез – это процессы старения и разрушения эритроцитов в организме. Максимальная продолжительность жизни эритроцитов достигает 120 дней, средняя – 60-90 дней. При старении эритроцитов уменьшается образование АТФ в ходе метаболизма глюкозы. Это нарушает энергозависимые процессы в клетке: восстановление формы эритроцитов, транспорт катионов, защита от окислительной деградации. Эритроциты становятся менее эластичными, их мембрана теряет сиаловые кислоты, что приводит их к разрушению внутри сосудов (внутрисосудистый гемолиз) или же к поглощению макрофагами селезенки, печени и костного мозга (внесосудистый или внутриклеточный гемолиз). В ходе внутриклеточного гемолиза ежедневно разрушается 6-7 г гемоглобина, освобождая в макрофаги до 30 мг железа. После отщепления от гемоглобина гем превращается в желчный пигмент – билирубин, поступает с желчью в кишечник и в виде стеркобилина и уробилина выводится с калом и мочой. При метаболизме 1 г гемоглобина образуется 33 мг билирубина.

При внутрисосудистом гемолизе разрушается 10-20% эритроцитов. Их гемоглобин освобождается непосредственно в плазму и связывается плазменным белком – гаптоглобином. Половина образовавшегося комплекса (гемоглобин-гаптоглобин) уже в течение 10 минут покидает плазму и поглощается паренхиматозными клетками печени, что предупреждает поступление свободного гемоглобина в почки. У здорового человека в плазме содержится около 1 г/л гаптоглобина и 0,01 г/л гемоглобина.

Обмен железа в организме. В организме здорового человека содержится от 2 до 5 г железа, составляя в среднем у мужчин 50 мг/кг, у женщин – 42 мг/кг. Основная часть железа (около 70%) входит в состав гемоглобина эритроидных клеток костного мозга и циркулирующих эритроцитов. Значительное количество микроэлемента (15%) содержит миоглобин миокарда и скелетной мускулатуры, а также запасной фонд (20%) в форме гемосидерина и ферритина в клетках РЭС, сосредоточенный в печени, селезенке, костном мозге, легких.

На долю железосодержащих ферментов приходится всего лишь 0,05% от общего количества микроэлемента. К этой группе относятся ферменты дыхательной цепи, локализованные на внутренней мембране митохондрий, а также антиоксиданты.

Транспортное железо составляет 0,1-0,2%, в интерстициальной жидкости и плазме крови. Оно находится в связанном с трансферрином состоянии.

Два процесса организуют цикл обмена железа. Первый связан с разрушением старых эритроцитов и освобождением элементарного железа, второй – с его утилизацией для биосинтеза гемоглобина вновь образующимися эритроцитами. Постоянный уровень железа в организме поддерживается путем уравнивания скорости его всасывания со скоростью неизбежных потерь.

Основная масса железа пищи представлена как его закись (трехвалентное железо), и любая соль окисного двухвалентного железа на воздухе спонтанно окисляется до закиси. В сильно кислой среде закись железа растворима, при ощелачивании желудочного содержимого она превращается в нерастворимые полигидроксиды. В двенадцатиперстной и тощей кишке происходит максимальное всасывание закиси (трехвалентного) железа в виде хелатов – они удерживают его в растворимой форме – аскорбат, цитрат и другие органические кислоты и аминокислоты. Окись железа всасывается лучше закиси. Железо в просвете кишки находится в форме закиси (трехвалентного железа), связанной с хелатами. Оно связывается с муцином и остается в растворимой форме при ощелачивании среды.

Белки, связывающие железо, выявлены на мембране ворсинок тонкой кишки. Они представлены полипептидами интегрина. Другой белок – мобилферрин – образует комплексы с интегрином, которые «складируют» железо в цитоплазме энтероцита для последующего транспорта в кровотоки.

Двухвалентное железо лучше, чем трехвалентное, всасывается из просвета кишки, так как при существующем рН оно остается растворимым. Мобилферрин, белок с молекулярной массой 56 кДа, переносит железо внутри клетки. Свойства этого белка очень близки описанному белку кальретикулину. Мультиполипептидный комплекс мобилферрина молекулярной массой 520 кДа известен как параферритин. Он связывает трехвалентное железо, соединенное с мобилферрином, а также флавиномоноксигеназу и B_2 -микроглобулин с помощью никотинамидадениндинуклеотид фосфата и переводит закисное трехвалентное железо в окисное двухвалентное.

Абсорбция железа эпителиальными клетками желудочно-кишечного тракта значительно возрастает при повышении концентрации трансферрина в слизистой кишечника, эритропоэтической активности костного мозга и снижается при увеличении концентрации железа в клетках слизистой оболочки кишечника.

Важным условием для оптимальной абсорбции железа в кишечнике является его биодоступность. Например, железо, входящее в состав гема (мясные продукты, кровяная колбаса), лучше всасывается в кишечнике, чем железо из пищи растительного происхождения. Продукты деградации глобина способствуют всасыванию железа из гема гемоглобина и миоглобина. Хелаты, уменьшающие всасывание неорганического железа из пищи, не влияют на всасывание гемового железа. Гем проникает в клетку кишечника как интактный металлопорфирин. Гемоксигеназа расщепляет порфириновое кольцо, высвобождая железо. Оно связывается с мобилферрином и параферритином, который действует как ферриредуктаза. Конечным продуктом этой реакции является вновь образованный комплекс гема с белком. Через энтероциты железо, связанное с трансферрином, поступает в кровотоки.

У позвоночных транспорт железа от места всасывания, хранения и утилизации обеспечивается гликопротеином плазмы – трансферрином. Он связывает железо прочно, но обратимо. Трансферрин связывается с клетками через собственные рецепторы на их мембране. Железо в клетках хранится в виде ферритина. У мужчин содержание железа равно 55 мг/кг веса, у женщин – 45 мг/кг веса. Трансферрин связывается с клетками при помощи рецепторов к нему, расположенных на мембранах всех клеток, кроме зрелых эритроцитов. Для клинических целей уровень трансферрина в плазме выражается в количестве железа, которое он может связать – это так называемая общая железосвязывающая способность плазмы. Уровень железа в плазме около 18 мкмоль/литр, а общая железосвязывающая способность 56 мкм/л, то есть трансферрин насыщен железом на 30%. Поскольку 1 мг белка связывает 1,25 мкг Fe^{++} , то в общем объеме плазмы содержится около 3 мг железа. В норме лишь 1/3 трансферрина плазмы насыщена железом. Дополнительное количество железа, которое может связываться с ненасыщенным железом трансферрином плазмы, определяет латентную железосвязывающую способность сыворотки. Общее количество железа, которое может быть связано трансферрином, называется общей железосвязывающей способностью сыворотки (ОЖСС). Концентрация железа в плазме составляет у мужчин 15-30 мкмоль/л, у женщин – 12,5-20 мкмоль/л. ОЖСС у здорового человека составляет 46-90 мкмоль/л.

При полном насыщении трансферрина в плазме начинает определяться низкомолекулярное железо; оно откладывается в печени и поджелудочной железе, вызывая их повреждение. Физиологические потери железа приходятся на потерю через желудочно-кишечный тракт (не более 2 мл крови – не более 2 мг железа за сутки по определению с радиоактивным хромом), на менструации у женщин (около 30-40 мл в сутки), на одну беременность, роды и лактацию – 800 мг. Таким образом, из пищи всасывается 1-1,5 мг железа в сутки, что при полном здоровье обеспечивает потребности взрослого человека.

Комплекс трансферрин-железо фиксируется на рецепторах мембраны эритроблеста, их количество уменьшается в процессе созревания эритроидных клеток. Рецепторы исчезают после созревания ретикулоцитов, поэтому зрелый эритроцит не включает железо. Освобождение железа из комплекса – энергозависимый процесс. Молекула трансферрина, отдавшая железо, смещается с мембранного участка молекулами трансферрина, связанными с железом, поскольку их сродство к рецепторам более сильное. Железо, поступившее в эритробласт, используется в митохондриях для синтеза гема. В макрофагах печени, костного мозга резервное железо депонируется в молекуле ферритина, состоящей из 24 единиц белка апоферритина, образующих подобие скорлупы, в центре которой аккумулируется

железо. Молекулы ферритина образуют внутри лизосом большие аморфные нерастворимые агрегаты – гемосидерин. Таким образом, ферритин и гемосидерин – это формы резервного железа в клетках. При освобождении железа из клеточного резерва оно переводится в двухвалентное состояние (благодаря ксантинооксидазе и аскорбиновой кислоте), соединяется с трансферрином и транспортируется к эритробластам.

Роль витаминов и микроэлементов в кроветворении. Для синтеза нуклеопротеинов, созревания и деления ядер эритроидных клеток необходимы витамин B_{12} и фолиевая кислота. При их дефиците в наиболее интенсивно делящейся ткани организма – эритроидной, раньше, чем в других, возникают нарушения, выражающиеся в развитии *анемии*. Она связана с формированием в костном мозге эмбрионального – мегало-бластического – эритропоэза, для которого свойственна замедленная скорость деления и созревания мегалобластов. Образующиеся из них большие эритроциты-мегалоциты обладают резко укороченным периодом жизни. Вследствие замедленного поступления эритроцитов-мегалоцитов в кровь и быстрого их разрушения возникает анемия.

Эндогенная причина дефицита B_{12} связана с утратой способности париетальных клеток желудка продуцировать «внутренний фактор» – гликопротеин, который, связывая витамин B_{12} , поступающий с пищей, предохраняет его от расщепления пищеварительными ферментами. Эти нарушения возникают при атрофии слизистой желудка и агастральных состояниях. И хотя запаса в печени хватает взрослому человеку на 1-5 лет, постепенное его истощение приводит к дефициту.

Витамин B_{12} содержится в больших количествах в печени, почках, яйцах. Ежедневная потребность организма – 5 микрограммов, содержание в плазме крови – 150-450 мкг/л. Поступив в кишечник, комплекс гликопротеин- B_{12} фиксируется специальными рецепторами слизистой тонкого кишечника. Витамин поступает в интестинальные клетки и далее – в кровь. С помощью транскобаламинов (I, II и III типов) он переносится к печени и костному мозгу. Транскобаламины I и III типа продуцируются гранулоцитами, II – макрофагами, поэтому при гиперлейкоцитозе отмечается гипервитаминоз B_{12} .

Фолиевая кислота (витамин B_9) поддерживает синтез ДНК в клетках костного мозга, обеспечивая процесс одним из нуклеотидов – диокситимидилатом. Ежедневная потребность организма человека в фолиевой кислоте составляет 500-700 мкг. Ее резерв в организме равен 5-10 мг, причем треть его находится в печени. Недостаточное поступление фолиевой кислоты с пищей уже через несколько месяцев вызывает анемию, связанную с ускоренным разрушением эритроцитов. Фолиевой кислотой богаты овощи (шпинат), дрожжи, молоко.

Витамин B_6 (пиридоксин) – кофактор синтетазы дельта-аминолевулиновой кислоты, участвующей в об-

разовании гема в эритробластах. Его дефицит вызывает анемию вследствие нарушения утилизации железа.

Витамин С поддерживает основные этапы эритропоэза, способствуя метаболизму фолиевой кислоты в эритробластах. Он участвует в обмене железа как на уровне его абсорбции в желудочно-кишечном тракте, так и мобилизации депонированного в клетках микроэлемента.

Витамин Е (альфа-токоферол) осуществляет защиту фосфатидилэтаноламина мембран эритроцитов от перекисного окисления, усиливающего гемолиз эритроцитов.

Защиту гемоглобина и мембраны эритроцитов от окисления осуществляет и витамин РР, являющийся одним из составляющих пиридиннуклеотидов НАД и НАДФ.

Дефицит витамина B_2 , участвующего в окислительно-восстановительных реакциях, вызывает анемию гипорегенераторного типа.

В метаболизме гемопоэтической ткани участвуют микроэлементы: *медь*, обеспечивающая лучшее всасывание железа в кишечнике и мобилизацию его резерва из печени и ретикулярных клеток; *никель* и *кобальт*, имеющие отношение к синтезу гемоглобина. Их недостаток вызывает анемию (например, в районах, где почвы бедны этими микроэлементами). *Селен*, тесно взаимодействуя с витамином Е, защищает мембрану эритроцита от повреждения свободными радикалами. Почти 75% всего *цинка* в организме человека находится в эритроцитах, в составе фермента карбоангидразы. Недостаток цинка вызывает лейкопению. Кроме того, марганец, селен, медь и цинк – активные центры ферментов-антиоксидантов.

Анемии

Анемия, или малокровие, – патологическое состояние, характеризующееся уменьшением концентрации гемоглобина и количества эритроцитов в единице объема крови. При тяжелых формах анемий в крови могут появляться патологические формы эритроцитов.

Общими симптомами для всех форм анемий, возникновение которых связано с основным звеном патогенеза малокровия – гипоксией, являются бледность кожных покровов и слизистых оболочек, одышка, сердцебиение, а также жалобы на головокружение, головные боли, шум в ушах, неприятные ощущения в области сердца, резкую общую слабость и быструю утомляемость. В легких случаях малокровия общие симптомы могут отсутствовать, так как компенсаторные механизмы (усиление эритропоэза, активация функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем) обеспечивают физиологическую потребность тканей в кислороде.

Классификация. По механизму развития выделяют три основных вида анемий:

- вследствие кровопотери (постгеморрагические);
- вследствие нарушения кровообразования;

– вследствие повышенного гемолиза эритроцитов (гемолитические).

По цветовому показателю анемии делят на *гипохромные* (ЦП = 0,8 и ниже), *нормохромные* (ЦП = 0,9–1,0) и *гиперхромные* (ЦП выше 1,0).

По величине среднего диаметра эритроцитов (СДЭ) различают *микроцитарные* (СДЭ ниже 7,2 мкм), *нормоцитарные* (СДЭ в пределах 7,2–8,0 мкм) и *макроцитарные* (СДЭ выше 8,1 мкм) анемии. В группу макроцитарных анемий входят и *мегацитарные* (мегалобластические) анемии, при которых СДЭ превышает 9,0 мкм.

По уровню сывороточного железа классифицируют *нормосидеремические* (при концентрации СЖ в пределах 12–31 мкмоль/л), *гипосидеремические* (при концентрации СЖ 11 мкмоль/л и ниже) и *гиперсидеремические* (при концентрации СЖ 32 мкмоль/л и выше).

По типу кроветворения анемии дифференцируют на две группы: с *нормобластическим типом кроветворения* (нормальный эритропоэз: эритробласт–пронормобласт–нормобласт базофильный–нормобласт полихроматофильный–нормобласт оксифильный–эритроцит) и *мегалобластическим* (промегалобласт–мегалобласт базофильный–мегалобласт полихроматофильный–мегалобласт оксифильный – мегалоцит) типом кроветворения.

По регенераторной способности костного мозга различают анемии *норморегенераторные* (с достаточной функцией костного мозга), *гиперрегенераторные* (с повышенной функцией костного мозга), *гипорегенераторные* (понижение регенераторной функции костного мозга) и *арегенераторные* (гипо- и апластические) – с резким угнетением процессов эритропоэза. Оценить функциональное состояние костного мозга при анемиях помогает лейкоэритробластическое соотношение, которое можно определить при подсчете миелограмм. В норме оно составляет 4:1, при анемиях с достаточной функцией костного мозга снижается до 1:1 или даже 1:2–1:3, при тяжелых формах малокровия (пернициозная анемия) может достигать до 1:8. Показателем достаточной регенераторной способности костного мозга служит развивающийся ретикулоцитоз. В норме на суправитально окрашенных мазках периферической крови выявляется 5–15‰ ретикулоцитов (относительный расчет ведется на 1000 эритроцитов, абсолютное содержание определяется с учетом количества эритроцитов: $19,5–75,0 \times 10^6/\text{л}$), при анемиях с достаточной функцией костного мозга их число может увеличиваться до 50–100‰ и выше, при арегенераторных анемиях ретикулоциты выявляются в виде единичных экземпляров или же отсутствуют вообще.

Патологические формы эритроцитов. При анемиях в периферической крови на фиксированных или суправитально окрашенных мазках могут встречаться эритроциты и эритроидные формы костного мозга, не выявляемые у здоровых людей. Появление их свидетельствует либо о компенсаторных усилиях эритро-

поэза или о нарушении созревания клеток эритроидного ряда в костном мозге (**регенеративные формы эритроцитов**), либо о дегенеративных изменениях эритроцитов, возникающих при действии на организм повреждающих факторов в результате извращения эритропоэза (**дегенеративные формы эритроцитов**).

К группе регенеративных форм эритроцитов относят незрелые формы эритропоэза – ядросодержащие эритроциты (нормобласты, мегалобласты), эритроциты с остатками ядерной субстанции (тельца Жолли, кольца Кабо, азурофильная зернистость, азурофильная штрихованность). Цитоплазматическую природу (остатки базофильной субстанции) имеют полихроматофильные эритроциты, ретикулоциты (выявляются на суправитально окрашенных препаратах), базофильная зернистость эритроцитов.

К группе дегенеративных форм эритроцитов относят клетки с измененной величиной (анизоцитоз), формой (пойкилоцитоз), различным содержанием гемоглобина в эритроцитах (анизохромия), гемоглобиновую дегенерацию Эрлиха, вакуолизацию эритроцитов.

Анемии вследствие кровопотерь (постгеморрагические). Различают острую и хроническую постгеморрагическую анемию. Первая является следствием быстрой потери значительного количества крови, вторая развивается в результате длительных и частых кровопотерь при незначительном объеме.

Острая постгеморрагическая анемия. Развивается в результате массивных кровопотерь от травм, кровотечений желудочных, кишечных, маточных, при разрыве фаллопиевой трубы при внематочной беременности и др.

Сразу же после кровопотери уменьшается масса циркулирующей крови, равномерно снижается содержание эритроцитов и гемоглобина. Цветовой показатель близок к единице, показатель гематокрита не снижается.

Ведущее звено в патогенезе острой кровопотери – гиповолемия.

Через 1–2 дня в кровь поступает тканевая жидкость, масса ее восстанавливается, а количество эритроцитов, гемоглобина, процент белка и железа оказываются сниженными. Анемия чаще протекает по типу нормохромной, на препаратах периферической крови могут наблюдаться явления умеренного анизо- и пойкилоцитоза эритроцитов. Возникающая при этом гипоксия вызывает повышение уровня эритропоэтина, стимулирующего активность коммитированной (унипотентной) клетки – предшественницы эритропоэза – КОЕ-Э.

Уже к 4–5-му дню после кровопотери усиливается функция костного мозга и в крови увеличивается содержание молодых форм эритроцитов (полихроматофилов, а на суправитально окрашенных мазках – ретикулоцитов, могут встречаться отдельные нормобласты), что свидетельствует о повышенной регенераторной способности костного мозга (гиперрегенераторная анемия). Процесс образования эритроцитов опережает их

созревание из-за дефицита железа. Анемия может приобретать гипохромный характер. Развивается нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево.

Хроническая постгеморрагическая анемия. Развивается в результате небольших повторных кровотечений (язвы, опухоли желудка и кишечника, геморрой, дисменоррея, геморрагические диатезы, легочные, почечные, носовые кровотечения и др.). Протекает по типу гипохромной, железодефицитной анемии. На мазках крови обнаруживаются анизоцитоз, пойкилоцитоз, анизохромия эритроцитов, микроциты. Выявляется лейкопения за счет нейтропении, иногда со сдвигом влево.

Анемии вследствие повышенного кроворазрушения (гемолитические анемии). В обширную группу гемолитических анемий входят разнообразные заболевания, объединенные лишь одним общим признаком – укорочением продолжительности жизни эритроцитов. Механизм развития этого вида анемии связан с повышенным разрушением (гемолизом) эритроцитов периферической крови или (значительно реже) с гибелью созревающих клеток эритроидного ряда в костном мозге.

В результате повышенного гемолиза эритроцитов в крови накапливается большое количество непрямого билирубина, что приводит к развитию желтухи. Гемолиз эритроцитов при гемолитических анемиях может происходить внутриклеточно, как и обычный физиологический, или непосредственно в сосудах. Главным признаком повышенного внутриклеточного гемолиза является увеличение селезенки (спленомегалия), в случаях внутрисосудистого разрушения эритроцитов ведущим симптомом становится появление гемоглобина в моче (гемоглобинурия), что сопровождается изменением ее окраски до почти черного цвета. Все формы малокровия, связанные с повышенной гибелью эритроцитов периферической крови, относятся к группе регенераторных анемий с нормобластическим типом эритропоэза.

Появление патологического гемолиза обусловлено, главным образом, двумя причинами – наследственным нарушением строения эритроцитов либо воздействием на эритроциты каких-либо внешних факторов, кото-

рые вызывают гемолиз непосредственно или существенно изменяют свойства эритроцитов, способствуя тем самым их повышенному разрушению. В зависимости от причин возникновения различают наследственные и приобретенные гемолитические анемии.

Наследственные гемолитические анемии. Данные анемии делят на три большие группы (Ю. Н. Токарев):

1. Мембранопатии эритроцитов с характерной морфологией клеток (сфероцитоз, эллиптоцитоз, стоматоцитоз и др.).
2. Энзимопенические (ферментопенические) анемии, или эритроцитарные энзимопатии (связанные с дефицитом ферментов пентозофосфатного цикла – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и др.; связанные с дефицитом ферментов гликолиза – пируваткиназы и др.; связанные с нарушением метаболизма нуклеотидов – дефицит пиримидин-5-нуклеотидазы и др.).
3. Гемоглобинопатии («качественные» гемоглобинопатии – HbS, C, D, E и др. и «количественные» гемоглобинопатии – талассемии).

Анемии вследствие нарушенного кровообразования

Группа анемий, объединенных общим механизмом развития – нарушением или полным прекращением эритропоэза.

1. Обусловленные нарушением эритропоэза в связи с преимущественным повреждением стволовых клеток (апластические анемии).
2. Вследствие нарушения синтеза нуклеиновых кислот в эритрокариocyтах (мегалобластические):
 - витамин B₁₂-дефицитные анемии (пернициозная, болезнь Аддисона-Бирмера);
 - фолиеводефицитные анемии.
3. В результате нарушения синтеза гема:
 - железодефицитные анемии;
 - порфиринодефицитные (сидероахрестические – железорефрактерные) анемии.
4. Дизэритропоэтические анемии, развивающиеся в результате нарушения регуляции деления и созревания эритрокариocyтов.

Определение

Анемия, точнее малокровие, — это состояние, характеризующееся снижением уровня гемоглобина и уменьшением количества эритроцитов.

По своей сущности анемия является симптомом многих состояний, но ввиду важности этого симптома и значительного его распространения анемия фактически приравнивается к нозологической самостоятельности.

Патогенетическая классификация анемий (М. П. Кончаловский, 1915 г.)

1. Анемии постгеморрагические.
2. Анемии вследствие нарушения кровообразования:
 - 2.1. Железодефицитные.
 - 2.2. Витамин В₁₂- и фолиево-дефицитные.
 - 2.3. Миелотоксические (инфекционные болезни, нефриты, интоксикации алиментарные, производственные и др.).
 - 2.4. Гипо- и апластические.
 - 2.5. Метапластические (лейкозы, метастазы рака в костный мозг).
3. Анемии гемолитические.
Кроме того, выделяют:
4. По цветовому показателю:
 - 4.1. Нормохромную анемию.
 - 4.2. Гипохромную.
 - 4.3. Гиперхромную.
5. По состоянию костно-мозгового кроветворения:
 - 5.1. Регенераторная анемия. Малокровие компенсируется за счет собственных возможностей организма.
 - 5.2. Гипорегенераторная. Полная компенсация достигается в результате лечения.
 - 5.3. Арегенераторная. Когда и в результате лечения невозможно достичь полной компенсации.

Клиническая картина

Клиническая картина анемии обусловлена:

1. Патогенетическим вариантом анемии.
2. Заболеванием, лежащим в основе имеющейся у больного анемии.

3. Изменениями в организме, обусловленными реакцией организма на гипоксию тканей, вызванную нарушением дыхательной функции крови (доставка кислорода тканям) — **циркуляторно-гипоксическим синдромом**. Этот синдром характеризуется: слабостью, повышенной утомляемостью, одышкой при физической нагрузке, сердцебиением, шумом в ушах, бледностью кожных покровов, «анемическим» шумом в крупных сосудах.

Железодефицитные анемии

Железодефицитные анемии (ЖДА) — это широко распространенные заболевания, при которых снижается содержание железа в сыроворотке крови, костном мозге и депо. В результате этого нарушается образование гемоглобина, а в дальнейшем и эритроцитов, возникают гипохромная анемия и трофические расстройства в тканях. До развития малокровия у больных наблюдаются признаки тканевого дефицита железа — латентный дефицит железа.

ЖДА впервые описана Lande в 1554 г., с 1660 г. в ее лечении используется железо.

Эпидемиология

По данным ВОЗ, на земном шаре 700-800 млн. человек страдают ЖДА или латентным (скрытым) дефицитом железа. Дефицит железа регистрируется у 30% всех женщин, у половины детей в раннем возрасте.

Этиология

1. Кровопотери (длительные, незначительные):
 - обильные менструации у женщин;
 - желудочно-кишечные кровотечения (язвенная болезнь, геморрой);
 - донорство.
2. Повышение потребности в железе:
 - беременность и лактация;
 - усиленный рост у детей.
3. Уменьшение поступления железа с пищей:
 - малое содержание в диете мясных продуктов;

– посты, вегетарианство.

4. Нарушение всасывания железа (гастрэктомия).

Известный гематолог Уинтроп сказал: «Врач, исследующий причину ЖДА, должен быть изобретателен и настойчив, как частный детектив».

Физиологическое всасывание железа из пищи ограничено:

- мужчины получают с пищей 18 мг железа, всасывается лишь 1,5 мг в сутки;
- женщины получают с пищей 15 мг железа, всасывается только 1,3 мг в сутки.

При повышенных потребностях организма может всосаться из пищи максимум 2 мг/сут. Следовательно, дефицит железа развивается тогда, когда организм теряет его более 2 мг/сут.

Физиологические потери железа у мужчин с мочой, калом, потом, слущивающимся эпителием кожи не превышают 1 мг, поэтому при нормальном питании, всасывании и без кровопотери у мужчин не должен развиваться дефицит железа. У женщин к тем расходам, что и у мужчин, прибавляются потери железа с кровью во время менструаций, беременности, родов, лактации. В связи с этим у женщин очень часто потребность в железе превышает всасывание железа из пищи. Это и становится наиболее частой причиной ЖДА.

У 25% женщин, которые считают себя практически здоровыми, за время менструации теряется более 40 мг железа. Женщины, жалующиеся на обильные кровопотери, теряют до 250 мг железа.

При обильных и длительных менструальных кровопотерях потребность в железе у женщин возрастает до 3 мг/сут. Однако такое количество железа не может всосаться даже при его значительном содержании в пище. Из этого количества всасывается 2 мг/сут, а 1 мг/сут не удается пополнить. За месяц, таким образом, создается дефицит в 30 мг железа, за год – в 360 мг, в течение 10 лет дефицит железа возрастает до 3 г., тогда как общее содержание железа в организме составляет 4-5 г.

Патогенез

Складывается из 2 механизмов:

1. Встречается при всех анемиях – это гипоксические изменения в тканях и органах, возникающие в результате снижения количества гемоглобина в организме.
2. Присущ исключительно ЖДА – снижение активности железосодержащих ферментов, участвующих в тканевом дыхании клеток.

Этапность развития ЖДА:

I этап – прелатентный дефицит железа:

- расходуется запасной фонд железа, уровень сывороточного ферритина четко коррелирует с запасами железа в организме. Нет анемии и не снижено сывороточное железо.

II этап – латентный дефицит железа:

- уменьшается содержание сывороточного железа, признаки тканевого дефицита железа. Анемии нет, так как эритроновый фонд железа не страдает.

III этап – собственно ЖДА:

- страдают все фонды железа (запасной, транспортный, тканевой, эритроновый).

Клиническая картина

Складывается из 2 синдромов:

I синдром – *общееанемический* или *циркуляторно-гипоксический синдром*. Он характерен для всех видов анемий. Это – слабость, головокружение, сердцебиение, одышка, обмороки.

II синдром – *сидеропенический*, свойственный только ЖДА. Симптомы:

- изменения кожи – сухость и трещины кожи на руках и ногах, ангулярный стоматит (трещины, «заеды» в углах рта);
- ногти становятся уплощенными и даже вогнутыми – ложкообразными, резко истончаются, ломаются;
- волосы истончаются, выпадают, секутся;
- глоссит – язык красный, болезненный, с атрофией сосочков;
- дисфагия;
- мышечная слабость;
- императивные позывы на мочеиспускание; у девочек с дефицитом железа – ночное недержание мочи. Часто больные не способны удержать мочу при смехе, кашле;
- поражение ЖКТ – атрофический гастрит;
- извращение вкуса (*pica chlorotica*). Больные едят мел, зубной порошок, глину, уголь, песок, лед, сырую крупу, тесто, сырой мясной фарш. Бывает пристрастие к запаху керосина, мазута, бензина, ацетона, гуталина, выхлопных газов машин, резины и даже мочи.

Диагностика

Наиболее характерный признак ЖДА – гипохромная анемия. НЬ от 20-30 до 110 г/л, количество эритроцитов может быть в норме или снижено до 1,5-2 млн. Следующий признак – анизоцитоз и пойкилоцитоз. Снижено содержание свободного железа в сыворотке.

Комплекс обследований больного с ЖДА включает в первую очередь поиск источника кровопотери: фиброгастроскопия, ректороманоскопия, фиброколоноскопия, консультация гинеколога.

Лечение

Лечение ЖДА – простая и благодарная задача.

Принципы лечения:

- невозможно устранить ЖДА без препаратов железа;
- лечение должно быть продолжительным и в адекватных дозах;
- не следует прибегать к гемотрансфузиям;
- ЖДА следует лечить в основном препаратами железа для приема внутрь.

Назначение препаратов железа без выяснения причины анемии – плохая тактика. Дело в том, что ссылка на слабую степень ЖДА не должна оправдывать отказ от поисков источников кровопотери.

Железо назначается внутрь между приемами пищи, так как пища и антацидные вещества снижают всасываемость железа. Дополнительное назначение аскорбиновой кислоты в дозе 500 мг внутрь повышает абсорбцию железа, не раздражая желудок.

Железо в кишечнорастворимых капсулах плохо всасывается и не должно использоваться в терапии. Пероральное введение железа предпочтительнее парентерального, так как является более безопасным. Парентеральный путь введения железа требуется у больных, которые не могут принимать железо внутрь.

Для большинства больных ЖДА основным методом заместительной терапии является прием препаратов железа внутрь. Используют хорошо всасываемые соли железа (лактат, сульфат, карбонат), чаще сульфат железа, который назначают по 300 мг (60 мг элементарного железа) 3 раза в день. Применяют и комбинированные препараты железа с веществами, улучшающими его всасывание, например, ферроплекс, представляющий собой комбинацию сульфата железа с аскорбиновой кислотой, феррамид – комплексное соединение железа с никотинамидом. Имеются и медленно (в течение нескольких часов) всасывающиеся препараты железа; так, в ферроградументе сульфат железа покрыт специальной губкообразной массой (градумент), чем и обеспечивается постепенное высвобождение железа в кишечнике. Все соли железа оказывают дозозависимое раздражающее действие на слизистую оболочку ЖКТ; у 5% людей, принимающих железо, в том числе и медленно всасывающиеся препараты, наблюдается выраженные побочные реакции – тошнота, рвота, понос.

Эффект от перорального лечения железом развивается постепенно: через 5-7 дней улучшается самочувствие, через 8-10 дней повышается число ретикулоцитов, затем через каждые 2 недели концентрация гемоглобина увеличивается на 1,0 г/дл. После нормализации уровня гемоглобина терапию железом продолжают еще приблизительно 6 месяцев, чтобы восстановить запасы железа. Отсутствие эффекта от пероральной терапии железом означает либо неправильную оценку гипохромной анемии как железодефицитной, либо сохранение причины – кровотечения или нарушения всасывания железа.

Парентерально железо вводят лишь у пациентов с нарушенным всасыванием, обострением язвенной болезни или (редко) при неэффективности приема железа внутрь. Препаратами выбора для парентерального введения являются декстран железа – феррум лек (комплекс железа с мальтозой для в/м введения и железа сахарат для в/в введения), фербитол (железосорбитоловый для в/м введения), ферковен (комплекс железа сахарата с кобальта глюконатом). В одной ампуле для

внутримышечного (2 мл) и внутривенного (5 мл) применения содержится 100 мг железа. Поскольку при парентеральном введении железа возможно развитие анафилактической реакции, то лечение назначают с пробной дозы ($1/4-1/2$ ампулы). Максимальная суточная доза для взрослых составляет 2 ампулы (200 мг железа), которую вводят через день в/м и 2-3 раза в неделю в/в. Общую дозу парентерального железа определяют на основании степени снижения уровня гемоглобина плюс еще примерно 1000 мг, необходимых для восполнения депо железа. Избыточное введение железа может привести к гемосидерозу; прием железа внутрь не вызывает тяжелых последствий, так как всасывание железа в кишечнике ограничено. При перегрузке организма железом для его выведения назначают комплексон десферал по 500 мг/сут в/м.

Анемии, обусловленные дефицитом витамина B_{12} (пернициозные анемии)

Анемии, обусловленные дефицитом витамина B_{12} – это группа заболеваний, которая независимо от причин дефицита витамина B_{12} характеризуется появлением в костном мозге мегалобластов (своеобразных больших клеток красного ряда с нежной структурой и необычным расположением хроматина в ядре, асинхронной дифференцировкой ядра и цитоплазмы), внутрикостно-мозговым разрушением эритрокариоцитов, снижением количества эритроцитов и, в меньшей степени, гемоглобина (гиперхромия эритроцитов), тромбоцитопенией, лейкопенией и нейтропенией, атрофическими изменениями слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и изменениями нервной системы в виде фуникулярного миелоза.

Этиология

Дефицит витамина B_{12} в организме человека возникает в результате нарушения его всасывания по трем причинам:

- отсутствие секреции внутреннего фактора;
- поражение тонкой кишки;
- конкурентное поглощение большого количества витамина B_{12} в кишечнике.

Наиболее частой причиной нарушения всасывания витамина B_{12} является атрофия слизистой оболочки желудка, при которой отсутствует секреция соляной кислоты, пепсина и внутреннего фактора. Сама атрофия слизистой оболочки желудка может возникнуть в результате многочисленных причин как наследственных, так и приобретенных. Кроме того, нарушение секреции внутреннего фактора может быть следствием токсического воздействия на слизистую оболочку желудка, например алкоголем, особенно в случае употребления в пищу неразведенного спирта.

Вторая по частоте причина дефицита витамина B_{12} – нарушение его всасывания в кишечнике вследствие тяжелого хронического энтерита, при резекции тощей кишки, при целиакии, при тропической спру.

И последняя причина дефицита витамина B_{12} – конкурентный расход витамина B_{12} . Наблюдается, как правило, при инвазии широким лентецом, когда паразит поглощает много витамина B_{12} . В ряде случаев кишечная микрофлора может поглощать огромное количество витамина B_{12} , например, при множественном дивертикулезе тонкой кишки, а также при наложении анастомозов, когда остаются участки тонкой кишки, через которые не проходит пища (так называемый синдром «слепой кишки»).

Патогенез

Витамин B_{12} содержится в мясе, яйцах, сыре, молоке, печени, почках. В пище витамин B_{12} связан с белком. При кулинарной обработке и в желудке под действием протеолитических ферментов витамин B_{12} освобождается от белка и связывается с внутренним фактором.

Внутренний фактор – это термолабильный щелочеустойчивый гликопротеин молекулярной массой 50000-60000. В присутствии витамина B_{12} 2 молекулы внутреннего фактора связываются и образуют димер с молекулярной массой 115000. Причем 2 мг внутреннего фактора связывает 25 мг витамина B_{12} . У человека внутренний фактор секретируется париетальными клетками желудка в фундальной части и в области тела желудка.

Комплекс «витамин B_{12} – внутренний фактор», образовавшись в желудке, продвигается по ЖКТ и в нижней и средней частях подвздошной кишки связывается со специфическими рецепторами, где и происходит всасывание витамина B_{12} . Причем процесс всасывания происходит очень медленно, в сутки составляя 6-9 мкг. Однако часть витамина B_{12} (около 1%) может всосаться и без внутреннего фактора – это так называемый альтернативный путь всасывания витамина B_{12} . Альтернативный путь включается при приеме большой дозы витамина B_{12} или вследствие потребления большого количества полусырой печени.

Содержание витамина B_{12} в организме здорового человека составляет 2-5 мкг. Основным органом-депо витамина B_{12} является печень. Запасы витамина B_{12} в организме здорового человека настолько велики, что требуется в среднем 3-6 лет для развития дефицита витамина B_{12} при нарушении его всасывания. За сутки с мочой и калом взрослый человек теряет 2-5 мкг витамина B_{12} . Поэтому с пищей должно поступать 3-7 мкг/сут витамина B_{12} (с запасом на то, что не весь пищевой витамин B_{12} всосется в ЖКТ).

Витамин B_{12} участвует в двух ферментативных реакциях в организме человека:

- первая реакция связана с нормальным эритробластным кроветворением, в ходе этой реакции из

уридин-монофосфата образуется тимидин-монофосфат, который включается в ДНК;

- вторая реакция не связана с кроветворением. Эта реакция необходима для нормального обмена жирных кислот. Поэтому при дефиците витамина B_{12} в организме накапливается токсичная метилмалоновая кислота (промежуточный продукт распада пропионовой кислоты), нарушается обмен жирных кислот.

Патогенез клинических проявлений дефицита витамина B_{12} напрямую вытекает из этих двух ферментативных реакций. Так, нарушение первой ферментативной реакции, а именно нарушение синтеза ДНК, ведет к мегалобластному кроветворению. Нарушение второй ферментативной реакции – обмена жирных кислот – приводит к появлению неврологических расстройств у больных с дефицитом витамина B_{12} .

Клиническая картина

Наиболее часто витамин B_{12} -дефицитная анемия встречается в пожилом возрасте, но может быть и у молодых. Заболевание часто развивается постепенно и незаметно, прогрессируя по мере истощения запасов витамина B_{12} в печени. Анемия бывает часто более глубокой, чем это можно заподозрить по клиническим симптомам заболевания, поскольку из-за медленного прогрессирования анемии развиваются процессы адаптации. Независимо от причин дефицита витамина B_{12} у больных происходит поражение кроветворной ткани, пищеварительной системы и нервной системы.

Больные предъявляют жалобы на слабость, утомляемость, сердцебиение, одышку при физической нагрузке. Многие больные жалуются на диспептические расстройства в течение нескольких лет – анорексию, перемежающиеся запоры и поносы, нелокализованные боли в животе. У некоторых определяется длительная субфебрильная температура.

При общем осмотре обращает на себя внимание дефицит веса (больные сильно худеют) и одутловатое, бледно-желтушное лицо у больных. Выявляется легкая желтушность склер. У некоторых больных определяют признаки глоссита (одно из ранних проявлений заболевания) – боли в языке, участки воспаления и атрофии сосочков на языке вплоть до характерного лакированного языка. Необходимо помнить, что глоссит при анемии – не патогномоничный признак дефицита витамина B_{12} , поскольку глоссит может встречаться и при железодефицитной анемии.

У ряда больных может быть увеличение селезенки, а иногда и печени. Желудочная секреция у большинства больных с дефицитом витамина B_{12} резко снижена. При рентгеноскопии желудка нередко обнаруживают уплощенные и сглаженные складки плюс нарушение эвакуаторной функции желудка. Фиброгастроскопия с последующим гистологическим исследованием

гастробиоптатов подтверждает атрофические изменения слизистой оболочки желудка.

Одним из характерных проявлений дефицита витамина B_{12} является поражение нервной системы, которое принято называть фуникулярным миелозом. При этом важно отметить, что неврологические нарушения могут не сопровождаться признаками анемии. Ранними симптомами фуникулярного миелоза служат: парестезии и нарушения чувствительности с постоянными легкими болевыми ощущениями, напоминающими покалывание булавками; ощущение холода, «ватных ног», ползания мурашек; онемение в конечностях. Реже бывают опоясывающие боли.

Часто бывает мышечная слабость, возможны мышечные атрофии. К явлениям полиневрита присоединяется поражение спинного мозга (комбинированная системная болезнь или комбинированная дегенерация спинного мозга). В первую очередь поражаются нижние конечности, чаще симметрично. Прогрессирование процесса ведет к нарушению поверхностной чувствительности, пропадает способность отличать холодное от горячего, снижается болевая чувствительность. Поражение может распространяться на живот и даже выше. Руки поражаются реже и меньше, чем ноги. В тяжелых случаях нарушается вибрационная и глубокая чувствительность. У некоторых больных теряется обоняние, слух, нарушается вкус.

В редких случаях у больных с дефицитом витамина B_{12} появляются психические нарушения, бред, галлюцинации слуховые и зрительные, эпилептиформные приступы. В самом тяжелом случае наблюдается кахексия, арефлексия, стойкие параличи нижних конечностей.

Лабораторные показатели

В крови наблюдается анемия, чаще гиперхромная с цветовым показателем до 1,3. Нельзя забывать, что анемия при дефиците витамина B_{12} может быть и нормохромной.

Развивающаяся анемия относится к макроцитарным со средним объемом эритроцитов более 100. В мазках периферической крови отмечается макрооалоцитоз, анизо- и пойкилоцитоз и базофильная зернистость эритроцитов. В эритроцитах нередко видны тельца Хауэлла-Жолли и кольца Кебота (остаточные фрагменты ядра). У нелеченных больных отмечается ретикулоцитопения.

К ранним симптомам витамин B_{12} -дефицитной анемии относится гиперсегментация ядер гранулоцитов, позднее наступает нейтропения. Тромбоцитопения наблюдается в половине всех тяжелых случаев заболевания, при этом тромбоциты необычной величины и формы. В костном мозге находят эритроидную гиперплазию и мегалобластные изменения.

В сыворотке может повышаться билирубин и лактатдегидрогеназа из-за неэффективного эритропоэза, причем повышается непрямой билирубин в пределах 28-47 мкмоль/л.

Самый точный метод диагностики дефицита витамина B_{12} – определение его концентрации в сыворотке. Однако имеющиеся на сегодня для этого методы недостаточно специфичны. Достоверно низкими показателями считаются цифры менее 150 пг/мл, цифры 150-250 пг/мл считаются пограничными.

У 80-90% больных с витамин B_{12} -дефицитной анемией удается обнаружить аутоантитела к париетальным клеткам слизистой желудка. Наиболее важное диагностическое значение имеет выявление аутоантител к внутреннему фактору. Они выявляются у большинства больных с витамин B_{12} -дефицитной анемией.

Исследование желудочного содержимого pH-метрией выявляет у больных с витамин B_{12} -дефицитной анемией ахлоргидрию. Необходимо подчеркнуть, что подавление секреции внутреннего фактора – кардинальный момент витамин B_{12} -дефицитной анемии при типичном ее течении.

Больным с витамин B_{12} -дефицитной анемией показано рентгенологическое исследование желудка в связи с высокой частотой рака желудка при дефиците витамина B_{12} .

Лечение

Лечение витамин B_{12} -дефицитной анемии – задача легкая и благодарная. Заболевание, которое раньше называли пернициозной, злокачественной анемией, теперь вылечивается.

С лечебной целью витамин B_{12} вводят в/м 1000 мкг 2-4 раза в неделю до нормализации картины крови, затем эту дозу назначают 1 раз в месяц. Гематологические показатели обычно нормализуются за 6 недель, а неврологические нарушения сохраняются долго – до 18 месяцев.

Введение фолиевой кислоты вместо витамина B_{12} при дефиците витамина B_{12} противопоказано, поскольку может резко ухудшить неврологический статус.

Препараты железа можно назначить внутрь, если перед курсом лечения витамином B_{12} была установлена недостаточность железа. Дело в том, что во время лечения витамином B_{12} уровень железа в сыворотке снижается вследствие повышенной утилизации железа в костном мозге в процессе гемопоэза.

Лечение витамином B_{12} нередко приходится проводить пожизненно, если не удастся скорректировать патологические механизмы, приведшие к дефициту витамина B_{12} .

Часть VIII



ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ

Глава 1. Лабораторные данные при основных терапевтических заболеваниях	646
Глава 2. Важнейшие биохимические показатели	675

Обозначения (здесь и далее): ПЛО — план лабораторного обследования; ОА — общий анализ, ОАК — общий анализ крови; ↑ — повышение (рост) показателя, ↓ — снижение (уменьшение) показателя; ф (фф.) — фактор (факторы)

Заболевания крови

Агранулоцитоз

ПЛО: ОА крови, мочи и кала, ретикулоциты, тромбоциты, общий белок и белковые фракции, сиаловые кислоты, фибрин, серомукоид, трансаминазы, мочевины и креатинин; миелограмма.

Лабораторно:

1. Лейкопения, нейтропения (до полного агранулоцитоза), относительный лимфоцитоз, появление плазматических клеток.
2. Миелограмма — ↓ общего числа миелокариоцитов, нарушено созревание гранулоцитов на разных стадиях развития, ↑ числа плазматических клеток.
3. Преходящая протеинурия, цилиндрурия.
4. В крови — ↑ содержания γ-глобулинов, серомукоида, сиаловых кислот, фибрина.

Ангиогемофилия (гемофилия А, болезнь Виллебранда)

Гемофилия А, болезнь Виллебранда — заболевание, обусловленное дефицитом или молекулярными аномалиями ф. VIII — высокомолекулярного белка, состоящего из трех структурно и функционально различающихся элементов: компонент с коагулянтной активностью (VIII:К); компонент, осуществляющий адгезию, ристоцетин-(ристомин)-агглютинацию тромбоцитов и корректирующий дефекты свертывания плазмы при болезни Виллебранда (VIII:ФВ или ристоцетин-кофактор — VIII:Ркоф); компонент — носитель антигенных свойств ф. VIII:К (VIII:Каг); носитель антигенных свойств ф. VIII:ФВ (VIII:ФВ Аг или VIII:РАг).

Проявления (перечислены в последовательности, определяемой частотой): кровоизлияния в суставы, под

кожу и в мышцы; кровотечения при порезах и травмах, хирургических вмешательствах, экстракциях зубов, носовые, десневые, желудочно-кишечные, легочные; абдоминальные гематомы, кровоизлияния в брыжейку, в головной мозг, под сухожильный шлем черепа. Вообще, характерны гематомный тип кровоточивости с поражением опорно-двигательного аппарата, а также упорные поздние кровотечения после травмы и хирургического вмешательства.

Лабораторно: для ориентировки основываются на удлинении парциального тромбопластинового времени плазмы и гипокоагуляционных сдвигах в аутокоагуляционном тесте. Тромбиновое время, протромбиновый индекс не меняются, возможно удлинение активированного времени свертывания плазмы (АВР), снижение потребления протромбина. Уточнить диагноз можно, выявив снижение активности ф. VIII и обнаружив, что дефекты свертывания в пробах «Парциальное тромбопластиновое время плазмы», «Аутокоагуляционный тест» устраняются добавлением к исследуемой плазме плазмы здорового человека.

Содержание антигенов фактора VIII, VIII:ФВ, количество тромбоцитов, время кровотечения, агрегация под влиянием ф. VIII, ристоцетин-агрегация, адгезия тромбоцитов к коллагену и соединительной ткани не изменены. В отличие от этого при болезни Виллебранда время кровотечения заметно удлинено, антиген ф. VIII отсутствует или резко снижен, агрегация под влиянием бычьего ф. VIII нормальна, ристоцетин-агрегация снижена или отсутствует, уровень ф. VIII:ФВ снижен, адгезия тромбоцитов к коллагену, стеклу, соединительной ткани снижена или отсутствует.

Анемия железодефицитная

ПЛО: ОА крови, мочи, кала (на скрытую кровь), ретикулоциты, тромбоциты, содержание железа в крови, запасы железа в организме.

Лабораторно:

1. ↓ содержания эритроцитов, гемоглобина, цветного показателя, количества железа в сыворотке, запасов железа в организме.
2. Выявляются анизоцитоз, пойкилоцитоз.

3. На миелограмме – ↑ количества полихроматофильных нормобластов, количества сидеробластов.

Анемия железонасыщенная (сидероахрестическая)

ПЛО: такой же.

Лабораторно: – ↑ содержания железа в сыворотке крови и количества сидеробластов, остальное – как при железодефицитной анемии.

Анемия мегалобластная (В₁₂-дефицитная)

ПЛО: ОА крови, мочи, кала; ретикулоциты и тромбоциты; миелограмма; общий белок, белковые фракции, билирубин, трансаминазы, секреторная функция желудка.

Лабораторно:

1. ↓ количества эритроцитов, ретикулоцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, нейтрофилов и цветного показателя.
2. Сдвиг формулы крови вправо (появление гиперсегментированных нейтрофилов), макроцитоз и пойкилоцитоз, появляются тельца Жолли, Кебота.
3. ↑ СОЭ.
4. Миелограмма: много миелобластов, полисегментарность ядер нейтрофилов.
5. ↑ уровня билирубина за счет неконъюгированного пигмента.

Анемия гемолитическая.

Наследственный микросфероцитоз (болезнь Минковского-Шоффара)

ПЛО: ОА крови, мочи, кала; уробилин и билирубин в моче; осмотическая стойкость эритроцитов; общий белок и белковые фракции, трансаминазы, мочевины, креатинин – в крови.

Лабораторно:

1. Микросфероцитоз, ретикулоцитоз, снижение осмотической стойкости эритроцитов.
2. Миелограмма – преобладание эритро- и нормобластов.
3. ↑ уровня билирубина в крови преимущественно за счет неконъюгированного.
4. Уробилинурия.
5. ↑ содержания стеркобилина в кале (плейохромия).

Анемия гемолитическая приобретенная иммунная

ПЛО: такой же, как при анемии гемолитической (см. выше).

Лабораторно:

1. ОАК – признаки анемии, ретикулоцитоз, нейтрофильный лейкоцитоз.
2. Уробилинурия.
3. ↑ содержания стеркобилина в кале (плейохромия).
4. Билирубинемия (за счет неконъюгированной фракции).
5. Положительная реакция Кумбса (наличие антител к эритроцитам).

6. Миелограмма – раздражение красного костного роста.

Анемия апластическая (гипопластическая)

ПЛО: ОАК, ретикулоциты, тромбоциты; миелограмма; трепанобиопсия.

Лабораторно:

1. ОАК – признаки анемии, лейкопения, тромбоцитопения, ретикулоцитопения.
2. ↑ СОЭ.
3. Миелограмма – резко выраженное уменьшение всех трех ростков кроветворения (опустошение костного мозга).
4. Трепанобиопсия – жировой костный мозг, малоклеточные очаги кроветворения.

Васкулит геморрагический (болезнь Шенлейн-Геноха)

ПЛО: ОАК, белковые фракции, фибриноген, сиаловые кислоты, серомукоид, циркулирующие иммунные комплексы.

Лабораторно:

1. ↑ числа лейкоцитов, СОЭ, содержания α₂- и γ-глобулинов, сиаловых кислот, серомукоида.
2. Обнаружение циркулирующих иммунных комплексов.
3. Удлинение времени свертывания крови, времени рекальцификации, ↑ содержания ф. Виллебранда, фибриногена, ПДФ, факторов P₃ и P₄, спонтанной агрегации тромбоцитов; ↓ содержания антитромбина III, положительные этаноловый и протаминсульфатный тесты.

Гемоглобинурия пароксизмальная ночная (болезнь Маркиафавы-Микели)

ПЛО: ОА крови, мочи и кала, свободный гемоглобин, комплемент, железо, гаптоглобин, билирубин крови; гемоглобин и гемосидерин в моче.

Лабораторно:

1. ОАК – признаки нормохромной и, позднее, гипохромной анемии.
2. ↓ содержания билирубина (преимущественно неконъюгированного), железа и гаптоглобина в крови, ↑ – содержания свободного Нв и комплемента.
3. Гемоглобинурия и гемосидеринурия.
4. На миелограмме – ↑ количества эритро- и нормобластов.

Гемофилии А, В, С и D (наследственный дефицит факторов VIII, IX, XI и XII соответственно)

Гемофилия В (болезнь Кристмаса) по симптоматике и тяжести проявлений идентична гемофилии А. Дифференциация проводится на основании лабораторного исследования: удлинены общее время свертывания крови, время свертывания рекальцифицированной плазмы, активированное парциальное тромбопластиновое время; снижены показатели свертывающей ак-

тивности в аутокоагулограмме, протромбиновый индекс и тромбиновое время не изменены. В целом наличие совокупности признаков нарушения внутреннего механизма образования активной протромбиназы без повреждений внешнего механизма.

В отличие от гемофилии А, дефект свертывания, обнаруживаемый при гемофилии В с помощью аутокоагулограммы или в тесте генерации тромбопластина, исправляет «старая» сыворотка, но не сорбированная плазма. Свертывающая активность плазмы больного восстанавливается при смешивании с плазмой больного, страдающего гемофилией А или С, но не гемофилией В.

О тяжести заболевания судят по степени снижения активности (уровня) фактора IX.

Гемофилия В_{лсидсн} проявляется как гемофилия В (в том числе и по данным лабораторных исследований), с той разницей, что у больного по достижении 15 лет нарастает активность фактора IX в крови и заболевание обычно переходит в латентную форму, кровоточивость прекращается. Отличительный лабораторный признак – при недостаточной активности ф. IX, устанавливаемой коагуляционными пробами, его антигенный маркер обнаруживается в достаточном количестве.

Гемофилия АВ – смешанная форма гемофилии (дефицит факторов VIII и IX) проявляется формами кровоточивости, свойственными гемофилии А.

Лабораторно: нарушение свертываемости в тесте генерации тромбопластина и аутокоагуляционной пробе корректируются «старой» сывороткой и сорбированной плазмой.

Гемофилия С (РТА-недостаточность, дефицит ф. XI). При латентной форме кровоточивость наблюдается лишь при больших травмах и оперативных вмешательствах (спонтанная кровоточивость отсутствует). Малые травмы (экстракция зубов, удаление полипов) не вызывают кровотечений. При выраженной форме – умеренная спонтанная кровоточивость (носовые кровотечения, появление легких синяков), длительные кровотечения при хирургических вмешательствах, реже – подкожные и мышечные гематомы, острые гемартрозы, меноррагии, единичные случаи послеродовых кровотечений. Часто послеоперационные кровотечения неожиданны (отсутствие «подозрительных» данных в анамнезе, нормальная предоперационная коагулограмма).

Лабораторно: время свертывания цельной крови, время рекальцификации, тест потребления протромбина нормальны или мало изменены; более значимы изменения активированного частичного тромбопластинового времени, теста генерации тромбопластина, аутокоагуляционного теста. Изменения в аутокоагуляционном тесте устраняются нормальной плазмой и нормальной сывороткой.

Наиболее значимо снижение содержания фактора XI в плазме больного.

Дефект Хагемана (дефицит фактора XII): резкое удлинение свертывания крови (до 20 мин и более), отсутствие

геморрагических проявлений, в том числе при травмах и операциях. Возможны тромбоэмболические осложнения, в том числе и с тяжелым исходом, что обусловлено сопутствующей недостаточностью фибринолиза.

Лабораторно: значительное удлинение времени свертывания цельной крови, времени рекальцификации плазмы, активированного времени рекальцификации; протромбиновый индекс и тромбиновое время нормальны.

Характерно: активированное частичное тромбопластиновое время плазмы мало отличается от силиконового времени свертывания плазмы (не выявляется укорочение при активации каолином). Этот дефект не устраняется смешиванием исследуемой плазмы с плазмой цыплят, но устраняется смешиванием с нормальной прогретой плазмой человека (прогревание при 56° С, 15 мин) – существенный признак дефекта Хагемана.

Более доказательно: дефект не устраняется смешиванием исследуемой плазмы и плазмы с дефицитом ф. Хагемана (проба применяется ограничено, так как при хранении дефицитной плазмы происходит аутокоррекция).

Дефект Флетчера (дефицит плазменного прекалликреина) обнаруживается удлинением активированного парциального тромбопластинового времени при отсутствии спонтанных или послеоперационных кровотечений, в части случаев – склонностью к тромбозам из-за нарушений фибринолиза.

Лабораторно: удлинение активированного парциального тромбопластинового времени, не устраняемое при смешивании исследуемой плазмы с плазмой без прекалликреина; низкий уровень прекалликреина (в пробе с антипрекалликреиновыми сыворотками), снижение активности XIIa-зависимого фибринолиза, не устраняемого смешиванием с плазмой дефицитной по прекалликреину.

Дефект высокомолекулярного кининогена (дефект Фитцджеральда-Фложе) протекает клинически бессимптомно при нарушении коагуляционных тестов.

Лабораторно: удлинение коагуляционных тестов и эуглобулинового времени, их нормализация при смешивании плазмы больного с плазмой лиц, страдающих дефицитом факторов XII, XI или прекалликреина (порознь).

Наиболее характерно: замедление парциального тромбопластинового времени свертывания и XIIa-зависимого фибринолиза, снижение кининогенной активности плазмы. Добавление ВМК к плазме устраняет эти дефекты.

Лейкоз острый (без учета форм и стадий)

ПЛО: ОАК, тромбоциты, ретикулоциты, миелограмма и цитохимическое исследование пунктата, реже – трепанобиопсия и биопсия лимфоузла.

Лабораторно:

1. ОАК – признаки анемии, ретикулоцитопения, тромбоцитопения, рост СОЭ, лейкоциты – нормальное,

пониженное или повышенное содержание (алейкемический или лейкокемический варианты); обнаруживаются бласты, нет переходных форм лейкоцитов («лейкемический провал»), отсутствуют эозинофилы и базофилы.

2. На миелограмме – сокращение красного и тромбоцитарного ростков кроветворения, бластные клетки – 20-90%.

Лейкозы хронические (А. И. Воробьев, 1985)

1. Хронический миелолейкоз.

ПОЛ: ОАК, тромбоциты и ретикулоциты, миелограмма.

Лабораторно:

- ОАК – признаки анемии, рост СОЭ, лейкоциты – выше, ниже или в норме; в лейкоцитарной формуле сдвиг влево, единичные миелобласты, имеются все переходные формы к зрелым гранулоцитам, эозинофильно-базофильная ассоциация; в период бластного криза растет число бластов более чем на 20%.
- Миелограмма – ↑ общего числа миелокариоцитов, преимущественно за счет миелоцитов и промиелоцитов, а также число бластов, базофилов, мегакариоцитов. Редуцируется эритропоэз.
- Трепанобиопсия – почти полное замещение жировой ткани миелоидной.

2. Хронический лимфолейкоз.

ПОЛ: ОАК, тромбоциты и ретикулоциты, биопсия лимфоузлов и миелограмма (при необходимости), иммуноглобулины в крови.

Лабораторно:

- ↑ СОЭ, числа лейкоцитов и (резкий) лимфоцитов, встречаются пролимфоциты, лимфобласты, много клеток Боткина-Гумпрехта, признаки анемии.
- Миелограмма – ↑ (значительный) лимфоцитарной метаплазии.
- ↓ содержания иммуноглобулинов в крови.

3. Эритремия (полицитемия) – вариант хронического лейкоза. **ПЛО:** ОАК, тромбоциты, миелограмма, коагулограмма, объем циркулирующей крови и количество эритроцитов радиоизотопным методом.

Лабораторно:

- ↑ числа эритроцитов ($> 6 \times 10^{12}/л$), Hb (> 180 г/л), тромбоцитов ($> 400 \times 10^9/л$), лейкоцитов ($> 12 \times 10^9/л$) и гематокрита.
- ↓ СОЭ.
- ↑ числа циркулирующих эритроцитов.

4. Хронический эритромиелоз. Существенный признак – упорная нормо- или гиперхромная макроцитарная анемия, на миелограмме и в крови – преимущественно эритрокариоциты.

5. Хронический моноцитарный лейкоз. Отличается значительным ростом содержания моноцитарных клеток в крови и костном мозге.

6. Макрофагальные лейкозы. В каждом инфильтрате – почти чистые культуры макрофагально-моноцитарных элементов.

7. Миеломная болезнь (плазмоцитома, болезнь Рустицкого-Калера). **ПЛО:** ОАК, лейкоцитарная формула; белки плазмы крови, кальций, креатин, мочевины; общий анализ мочи, белок Бенс-Джонса; миелограмма.

Лабораторно:

- Признаки анемии, лейкопения, нейтропения, абсолютный моноцитоз, наличие плазматических клеток (не обязательно).
- ↑ содержания общего белка, γ-глобулинов, кальция, мочевой кислоты, креатина, мочевины.
- Протеинурия, цилиндрурия, возможно – белок Бенс-Джонса.
- На миелограмме обнаруживаются миеломные клетки, много плазматических клеток (до 15%).

Основные критерии – плазмоцитоз в миелограмме и белок Бенс-Джонса в моче наряду с парапротеинами в крови (см. также главу 4 «Парапротеинозы»).

8. Макроглобулинемия Вальденстрема.

Макроглобулинемия Вальденстрема – моноклональная пролиферация в костном мозге лимфоидных клеток, продуцирующих IgM-макроглобулин.

Лабораторно: высокая СОЭ, повышено содержание IgM, гипосидеринемия и гипохолестеролемия, нарушение свертываемости крови.

9. Болезни тяжелых цепей.

Болезнь тяжелых цепей – синдром иммунной недостаточности, обусловленный врожденным нарушением синтеза иммуноглобулинов: неполный синтез тяжелых цепей с отсутствием (делеция) части Fc-фрагментов. Образуется неполноценный иммуноглобулин, лишенный функции антитела.

Известны три формы заболевания – α-, γ- и μ-.

При α-форме (*средиземноморская лимфома, болезнь Селигмана*) на первый план выступают хронические поносы с нарушением всасывания (malabsorbtio), как при целиакии. Выраженная лимфоидная пролиферация преимущественно лимфоидной системы желудочно-кишечного тракта.

Лабораторно: снижено количество альбуминов и γ-глобулинов в сыворотке крови (потери за счет энтеропатии), количество α₂-глобулинов повышено. Иммуноэлектрофорез со сборной сывороткой выявляет уменьшение количества альбуминов, IgG и IgM.

При γ-форме (болезнь Франклина) – лимфоидная пролиферация с тенденцией к злокачественному перерождению периферических и глубоко расположенных узлов. Постоянный признак – увеличение узлов кольца Вальдейера с отеком мягкого неба.

Лабораторно: снижение количества эритроцитов, лейкопения, плазмоцитоз и гипербазофилия. На электрофореграмме – накопление протеинов в области γ-фракции. Окончательная дифференциация типа нарушения проводится с помощью иммуноэлектрофоре-

за: обнаружение моноклональных М-компонентов в сыворотке крови.

При μ -форме, протекающей на фоне лимфоидной лейкемии, к описанному выше синдрому добавляются находки патологического типа тяжелых μ -цепей.

Лимфогранулематоз

ПЛО: ОАК, тромбоциты, СОЭ; белки плазмы.

Лабораторно:

1. Признаки анемии, нейтрофильный лейкоцитоз в 50% наблюдений, лимфоцитопения – на поздних стадиях, рост СОЭ.
2. ↑ содержания α_1 и α_2 -глобулинов.

Приобретенные геморрагические коагулопатии (З. С. Баркаган, 1988).

1. Изолированный дефицит отдельных факторов свертывания.

Дефицит фактора X обусловлен укорочением продолжительности жизни фактора X (системный амилоидоз, нефротический синдром, миеломная болезнь, отравление трихлорэтиленом и др.). Проявления такие же, как при врожденном дефиците фактора X, наряду с признаками основного заболевания.

Лабораторно: биохимические сдвиги, свойственные основному заболеванию, выраженное снижение уровня фактора X; в отличие от наследственного дефицита трансфузия плазмы (до 600 мл) почти не купирует дефекта, не нормализует протромбинового времени и аутокоагулограммы; в пробирке коррекция обнаруживается, что исключает ингибиторную природу заболевания.

2. **Нарушения, обусловленные антителами к отдельным факторам свертывания:** а) иммунные ингибиторы ф. VIII, б) ингибитор ф. VIII:K II типа, в) антитела к ф. Виллебранда (приобретенный синдром Виллебранда), г) антитела к ф. IX, д) антитела к ф. V, иммунные ингибиторы ф. XIII, е) волчаночный антикоагулянт.

Иммунные ингибиторы фактора VIII могут появляться при гемофилии, во время беременности, после родов, при иммунных заболеваниях, опухолевых процессах, в среднем и старческом возрасте без видимых причин. Ингибиторы представлены антителами преимущественно класса IgG (реже – IgM).

Заболевание проявляется геморрагическим синдромом с обширными внутрикожными и межмышечными кровоизлияниями, реже – маточными кровотечениями и кровотечениями при травмах. Трудно поддается терапии.

Лабораторно: удлинено время свертывания цельной крови, снижены показатели свертывающей активности в аутокоагуляционном тесте и в тесте генерации тромбопластина, удлинены активированное парциальное тромбопластиновое время, параметры R и K на тромбоэластограмме; протромбиновый индекс, тромбиновое время и содержание фибриногена нормальны

(в отличие от синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания /ДВС/), этаноловый и протаминсульфатный тесты на ранних стадиях могут оставаться отрицательными, нет тромбоцитопении (отличие от ДВС и послеродовых тромбоцитопений).

Более специфично: плазма или сыворотка больного при добавлении к нормальной плазме (1:4 или 1:5) удлиняет свертывание в коагуляционных тестах (например, время рекальцификации или тромбопластиновое время). Эффект нарастает по мере инкубации смеси. Желательно определить титр антигена.

Ингибитор фактора VIII:K II типа – антитела, взаимодействующие с основным антигенным маркером фактора VIII:K, не полностью инактивируя коагуляционную активность фактора VIII (даже при высоком титре). Течение нередко бессимптомное.

Лабораторно: удлинение времени рекальцификации, частичного тромбопластинового времени и других коагуляционных тестов; высокий титр ингибитора.

Антитела к фактору Виллебранда (VIII:ФВ/VIII:РАg приобретенный синдром Виллебранда). В основе патологии лежит появление различных видов иммуноглобулинов, которые либо являются антителами к основному антигену фактора VIII (VIII:РАg), связанному с фактором VIII:ФВ или с ристомицин-кофактором (VIII:Ркоф.), либо ингибируют оба упомянутых компонента фактора VIII, либо блокируют рецепторы тромбоцитов и конкурентно вытесняют комплекс ристомицин-фактор VIII:ФВ (тромбоциты перестают взаимодействовать с ристомицином и с фактором VIII:ФВ).

Возникновение синдрома Виллебранда связано с моноклональными гаммапатиями (лимфома, миосаркома, болезнь Вальденштрема и др.), с иммунной патологией (системная красная волчанка, полимиозит и др.), с многократными гемотрансфузиями. Синдром может явиться осложнением наследственной болезни Виллебранда.

Проявления: на фоне основного заболевания геморрагический синдром может развиваться внезапно или постепенно (чаще после 50 лет) – носовые и десневые кровотечения, синячковость, меноррагии, длительные и обильные кровотечения при порезах и экстракции зуба, изредка – профузные кишечные кровотечения.

Лабораторно: наряду с признаками основного заболевания выявляются удлинение времени кровотечения (в тестах Дьюка, Борхгревинга, Шитиковой) до 20 мин и более, снижение ристоцетин-агрегации и активности фактора VIII:ФВ, удлинение активированного парциального тромбопластинового времени, снижение коагуляционной активности фактора VIII; протромбиновое и тромбиновое время плазмы не изменены; бестромбоцитная плазма больных тормозит ристоцетин-агрегацию в нормальной богатой тромбоцитами плазме.

Антитела к фактору IX чаще выявляются на фоне гемофилии В. Они относятся к IgG. Их наличие проявляется геморрагическим синдромом, характерным для гемофилии В.

Лабораторно: удлинение времени кровотечения (по Дьюку и другим методам), активированного парциального тромбопластинового времени; тромбиновое и протромбиновое время – норма, смесь плазмы больного и нормальной плазмы не купирует коагуляционных сдвигов в плазме больных с гемофилией В без ингибитора.

Антитела к фактору V (IgG) обнаруживались в послеоперационном периоде и после лечения антигепатоликозидами или ими же на фоне гемотрансфузий.

Проявления: в преобладающем большинстве наблюдений – умеренно выраженный геморрагический синдром (петехии, носовые кровотечения, гематурия).

Лабораторно: удлинение парциального тромбопластинового времени, нарушения аутокоагуляционного теста; тромбиновое время не меняется, резко удлинено протромбиновое время (в отличие от ингибиторов факторов VIII, IX и XII), удлинено кефалиновое время с ядом Рассел (в отличие от дефицита фактора VII); проба с ядом песчаной эфы нормальна (яды эфы активируют протромбин без участия факторов V и X). Протромбиновое время и аутокоагуляционный тест не нормализуются добавкой свежей нормальной плазмы, сорбированной плазмы (источники фактора V); исследуемая плазма удлиняет протромбиновое и кефалиновое время нормальной плазмы (смесь 1:5), что можно устранить антисывороткой к IgG.

Иммунные ингибиторы фактора XIII и стабилизации фибрина изредка выявляются при наследственном дефиците фактора XIII, но в основном встречаются у лиц, леченных изониазидом. Геморрагические проявления варьируют от латентных форм до значительной кровоточивости: петехии и синяки, носовые и десневые кровотечения, длительные и профузные меноррагии, затяжные и рецидивирующие кровотечения из порезов (геморрагическое мокнутие).

Лабораторно: показатели гемокоагуляции, сосудистотромбоцитарного гемостаза не изменены, фибриновые сгустки из плазмы растворяются в 5М растворе мочевины в 1%-м растворе моноидуксусной кислоты, фибриновые сгустки из смеси исследуемой плазмы с плазмой здоровых также растворяются в мочеvine и моноидуксусной кислоте (преинкубация плазмы больного с антиглобулиновой сывороткой часто устраняет этот дефект).

Волчаночный антикоагулянт – собирательное название группы сходных ингибиторов свертывания из числа IgG или IgM. Кровоточивость при системной красной волчанке – явление редкое, часто отмечается склонность к тромбозам, к ДВС.

Лабораторно: удлинение активированного парциального тромбопластинового времени в бедной тромбоцитами плазме и незначительное удлинение протромбинового времени – малонадежные признаки. Существенны для диагноза следующие сдвиги: при низкой активности тромбопластина, разбавленного до такой степени, чтобы протромбиновое время нормальной плазмы удлинилось с 15-17 до 25-30 с и выше,

в плазме больного удлинение более заметно, чем в плазме здорового – до 70 с и более; преинкубированная (5 мин, 37° С) с разведенным в 50 раз тромбопластином плазма больного снижает активность последнего сильнее, чем контрольная плазма в тех же условиях; заметно сокращается каолиновое время бедной тромбоцитами плазмы больного при добавлении взвеси тромбоцитов, кефалина или эритрофосфатида; в пробе с ядом гюрзы на бестромбоцитной плазме удлинение времени свертывания значительнее, чем в протромбиновой пробе.

3. Дефицит витамин К-зависимых факторов свертывания:

- энтеропатии и кишечный дисбактериоз;
- механическая желтуха и болезни печени.

Дефицит витамин К-зависимых факторов свертывания – это синдром, который обуславливается недостаточным образованием в кишечнике витамина К, нарушением его всасывания или нарушением витамин К-зависимого γ -карбоксилирования предшественников факторов II, VII, IX и X на поттрансляционном этапе (эффект антиметаболитов – не прямых антикоагулянтов), а также поражением гепатоцитов. Следовательно, дефицит витамин К-зависимых факторов свертывания может развиваться при патологических процессах, включающих один из перечисленных механизмов.

Энтеропатии и кишечный дисбактериоз. Характерен геморрагический синдром по петехиально-пятнистому типу, реже – носовые, десневые и кишечные кровотечения, нередко латентного характера.

Лабораторно: удлинение протромбинового времени, т. е. снижение протромбинового индекса, особенно при определении его с помощью кривой разведения, а не арифметической пропорции; снижение уровня факторов II, VII, IX и X; количество тромбоцитов и тромбиновое время нормальны, паракоагуляционные пробы отрицательны (появление положительных проб – признак наслоения ДВС-синдрома).

Механическая желтуха и болезни печени: кровоточивость нарастает с увеличением продолжительности желтушного периода (кровоизлияния на месте инъекций, расчесов кожи, носовые, десневые и желудочно-кишечные кровотечения).

Лабораторно: те же сдвиги, что при энтеропатиях, также возможно развитие ДВС-синдрома. Кроме того, при поражениях печени может присоединяться дефицит факторов I, V, XI и XIII.

4. Геморрагический синдром, обусловленный антикоагулянтами непрямого действия.

Эта патология – следствие передозировки, умышленных отравлений антикоагулянтами или их применения при противопоказаниях. Появляются кровоизлияния на месте инъекций, носовые кровотечения, гематурия, мено- и метроррагии, профузные желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в стенку кишки, в брюшину и забрюшинную клетчатку, почечная

колика (имитирует острый живот), реже – кровоизлияния в мозг, миокард, надпочечники.

Лабораторно: удлинение протромбинового и активированного парциального тромбопластинового времени, снижение свертывающей активности в аутокоагуляционных тестах, активности факторов II, VII, IX и X в количественных и коррекционных пробах и в пробах с ядом гюрзы или Рассел; тромбиновое время не изменено.

5. Лекарственные коагулопатии.

К этой группе относятся геморрагии, вызываемые средствами преимущественно антитромботического действия.

Гепарин может вызвать локальные геморрагии при подкожном или внутримышечном введении, генерализованные – в результате передозировки или введения на фоне противопоказаний к применению. Обширные и множественные кровоизлияния могут наблюдаться при значительной передозировке или при вторичном снижении количества тромбоцитов (гепариновая тромбоцитопения). Гепарин может провоцировать обострение невыявленного кровотечения при эрозивном гастрите, у язвенного больного, при острых эрозиях и язвах шоково-гипоксического или лекарственного происхождения (ацетилсалициловая кислота, бутадиион и др.).

Для предупреждения геморрагических осложнений гепаринотерапии необходим лабораторный контроль над действием: активированное парциальное тромбопластиновое время плазмы и параметры аутокоагуляционного теста (на 10-й минуте инкубации гемолизаткальциевой смеси) не должны изменяться более, чем в 2-2,5 раза против исходных значений. При выраженном изменении могут появляться петехии и синячки на месте инъекций. Протаминсульфат используется для нейтрализации гепарина при передозировке или чрезмерном эффекте. Однако избыток протаминсульфата может вызвать гипокоагулемию и кровоточивость.

Лабораторно: признаки «гепариновой» кровоточивости, тромбоцитопения или усугубление уже наблюдавшейся до введения гепарина тромбоцитопении.

6. Синдромы диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

ДВС-синдром – неспецифический общепатологический процесс, инициированный проникновением в кровотоки активаторов свертывания крови и агрегации тромбоцитов, что ведет к тромбинемии, активации и истощению свертывающего, калликреинкининового, фибринолитического потенциалов, к развитию геморрагий, гипоксии, ацидоза, дистрофии и дисфункции органов, к интоксикации продуктами распада белков и других соединений.

Таким образом, ключевое звено в развитии ДВС-синдрома – тромбинемия, обусловленная разнообразными этиофакторами, которые провоцируют активацию свертывания или агрегацию тромбоцитов. К числу таких факторов относятся инфекционные процес-

сы, все виды шока, тяжелые травмы (механические, термические, химические), в том числе оперативные вмешательства, терминальные состояния, острый внутрисосудистый гемолиз и цитолиз, акушерская патология, новообразования, деструктивные процессы в паренхиматозных органах, иммунные и иммунокомплексные заболевания, аллергические реакции, обильные кровопотери и трансфузии или реинфузии крови, лечение препаратами, вызывающими агрегацию тромбоцитов или рост коагулянтного потенциала, снижающими противосвертывающий или фибринолитический потенциал, лечение антикоагулянтами и фибринолитиками (в дозах, истощающих резерв антитромбина III или факторов фибринолиза), а также препаратами дефибрилирующего действия. К ДВС-синдрому могут привести затяжные гипоксии, наблюдается он и у больных с множественными или гигантскими гемангиомами.

Каждое из перечисленных состояний или воздействий ведет к тромбинемии через поступление в кровотоки активаторов свертывания либо активаторов агрегации тромбоцитов, либо тех и других одновременно.

Течение ДВС-синдрома может быть острым, затяжным, рецидивирующим, хроническим и латентным. Между вариантами возможны взаимопереходы, поэтому стадийность процесса в известной степени условна.

В синдроме ДВС по данным коагулологического лабораторного обследования можно выделить последовательно развивающиеся стадии, что корректно лишь по отношению к острым формам:

- стадия I (гиперкоагуляция и агрегация тромбоцитов);
- стадия II (переходная – нарастание коагулопатии и выявление тромбоцитопении, разнонаправленность изменения общих коагуляционных тестов);
- стадия III (глубокая гипокоагулемия, вплоть до полной несвертываемости крови);
- стадия IV (рассматривается как восстановительная при благоприятном течении и как стадия исходов и осложнений – при неблагоприятном развитии процесса).

Устанавливая стадию ДВС-синдрома при подострых и хронических формах, необходимо учитывать следующее:

- состояние системы гемостаза;
- выраженность и локализацию тромбозов и геморрагий;
- выраженность и продолжительность гемодинамических нарушений;
- наличие и выраженность дыхательной недостаточности, гипоксии, поражения органов, в первую очередь повреждаемых при расстройствах микроциркуляции;
- степень анемизации;
- сдвиги электролитного баланса и кислотно-щелочного состояния. Поэтому при описании различных форм ДВС-синдрома наряду с данными, характери-

зующими состояние гемостаза, приведены некоторые лабораторные признаки изменения других систем.

Острый ДВС-синдром. Выявление этой формы основано на ситуационной диагностике, т. е. на учете воздействий и патологических состояний, неизбежно приводящих к развитию ДВС. Первичное распознавание включает оценку:

- содержания тромбоцитов;
- протромбинового времени;
- этанолового теста;
- растворимого (остаточного) фибрина;
- антитромбина III;
- продуктов деградации фибрина (ПДФ).

Наиболее эффективны для первичной верификации ДВС-синдрома два признака – повышение уровня ПДФ и тромбоцитопения.

При нормальном количестве тромбоцитов диагноз верифицируют столь же надежно с помощью трех признаков:

- рост содержания ПДФ в плазме;
- рост содержания фактора 4 тромбоцитов в плазме;
- положительные этаноловый и протаминсульфатный тесты.

При отрицательных паракоагуляционных пробах надежность диагноза обеспечивают четыре признака:

- рост ПДФ;
- рост содержания фактора 4 тромбоцитов;
- снижение содержания фибриногена;
- снижение содержания антитромбина III.

Если нет возможности определить ПДФ, следует использовать другие информативные сочетания:

- положительные паракоагуляционные пробы + тромбоцитопения + пониженное содержание фактора 4 тромбоцитов;
- положительные паракоагуляционные пробы + тромбоцитопения + снижение содержания антитромбина III.

Чтобы оценить истощение пула физиологических антикоагулянтов, а также компонентов фибринолитической и калликреинкининовой системы, используют следующие показатели:

- гепарин-кофакторная активность;
- содержание антитромбина III;
- содержание протеина С;
- содержание плазминогена;
- содержание прекалликреина и высокомолекулярного кининогена (ВМК);
- фактор XIIa-зависимый фибринолиз.

Для оценки других систем, поражение которых является патогенетическим фактором ДВС-синдрома, или систем, страдающих в результате развития этого синдрома, служат показатели:

- количества гемоглобина и эритроцитов в крови;
- эффективности дыхания и степени гипоксии;
- кислотно-щелочного состояния;
- электролитного баланса, диуреза;

- динамики креатинина и мочевины в крови;
- степени блокады микроциркуляции в органах-мишенях (радиография и сканирование с меченым фибриногеном).

Подострое течение ДВС-синдрома характеризуется постепенным развитием гемокоагуляционных сдвигов, что можно выявить динамическим наблюдением: наряду с нарастанием клинической симптоматики постепенно увеличивается в крови содержание растворимых комплексов мономерного фибрина (положительные коагуляционные пробы), содержание ПДФ и фактора 4 тромбоцитов в плазме крови, падает содержание тромбоцитов и антитромбина III, а также плазминогена. Кроме того, в моче могут появляться белок, эритроциты и цилиндры (признаки постепенно нарастающей блокады микроциркуляции в почках), в крови возможно нарастание креатинина, мочевины, остаточного азота, билирубина (почечная недостаточность).

Затяжной (хронический) ДВС-синдром. На фоне флеботромбозов и ишемических явлений в течение длительного периода выявляется гиперкоагуляция: укорочение времени рекальцификации, активированного парциального тромбопластинового времени, высокая спонтанная агрегация тромбоцитов, положительные паракоагуляционные пробы, рост содержания ПДФ и фактора 4 тромбоцитов.

При дальнейшем развитии процесс может переходить в стадию массивных и множественных тромбозов (вены бедра, таза, полые, печеночные; эмболизация легочной артерии) или в терминальную фазу острой гипокоегулемии и кровотечений (ДВС-синдром II, III, IV стадий) с преимущественно желудочно-кишечными кровотечениями.

Микротромбоваскулиты

Эти патологические состояния, близкие к ДВС-синдрому, нередко являются его осложнениями. Патогенетически связаны со специфическими инфекциями, неспецифическим сепсисом или развивающиеся в качестве вторичных осложнений при системных иммунных заболеваниях, при лекарственной терапии или в виде автономных форм, важнейшие из которых рассмотрены ниже.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковиц) характеризуется интенсивной агрегацией тромбоцитов, диссеминированной закупоркой мелких артерий и артериол тромбоцитарными тромбами, вторичным неиммунным гемолизом.

После неспецифических продромальных явлений на фоне лихорадки развивается геморрагический синдром (петехии, синяки, носовые и желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в сетчатку, кровоточивость десен) и неврологическая симптоматика (нарушение ориентации, атаксия, заторможенная речь, гемипарезы, гемиплегии и др. ; в тяжелых случаях – кома).

Лабораторно: тромбоцитопения, гемолиз, малый диурез, повышенное содержание остаточного азота

и мочевины в сыворотке, интенсивная спонтанная агрегация, большие тромбоцитарные агрегаты; показатели общей свертывающей активности редко изменены, уровень факторов V и VII нормален, отрицательный этаноловый и протаминсульфатный тесты (последние иногда оказываются положительными в степени, пропорциональной гемолизу при его высокой интенсивности – признак ДВС-синдрома).

Верифицировать диагноз позволяет следующее:

- в биоптатах обнаруживаются тромбоцитарно-гигалиновые тромбы (в мелких артериях и артериолах) без признаков воспаления в стенках сосудов;
- бестромбоцитная плазма больного вызывает агрегацию отмытых нормальных тромбоцитов человека, не блокируемую ацетилсалициловой кислотой;
- агрегацию, отмеченную выше, можно блокировать добавлением к плазме больного нормальной бестромбоцитной плазмы;
- течение болезни прерывается массивным переливанием свежей, замороженной или лиофилизированной донорской крови.

Гемолитико-уремический синдром характеризуется, главным образом, острой почечной недостаточностью, острой приобретенной гемолитической анемией, геморрагическим диатезом с тромбоцитопенией и коагулопатией потребления. Развивается часто вслед за острыми кишечными или респираторными инфекциями. Известны также наследственные или семейные формы, протекающие с почечной артериолярной микроангиопатией и выраженным повышением артериального давления.

Лабораторно обнаруживаются сдвиги, характерные для острой почечной недостаточности, признаки гемолитической анемии, тромбоцитопения и тромбоцитопатия; при развитии ДВС увеличивается интенсивность положительных паракоагуляционных проб и растет содержание ПДФ.

Геморрагический тромбоваскулит (болезнь Шенлейн-Геноха) – гиперсенситивный васкулит, в основе его – асептическое воспаление и нарушение структуры стенок микрососудов, множественное микротромбообразование. Доказана принадлежность заболевания к иммунокомплексным (инициатор – повреждающее действие низкомолекулярных иммунных комплексов и активированных компонентов системы комплемента). Отличается многообразием вариантов и полисиндромностью (синдромы кожный, абдоминальный, суставной, почечный и др.), определяющих пестроту клинических проявлений.

Лабораторно: 1) время свертывания крови, время рекальцификации, аутокоагуляционный тест указывают на гипокоагулемию; 2) содержание фактора Виллебранда увеличено в 1,5-3 раза; 3) содержание фибриногена повышено, антитромбина III – снижено; 4) положительные паракоагуляционные тесты; 5) рост содержания ПДФ; 6) рост содержания факторов P₃ и P₄; 7) рост спонтанной активации тромбоцитов. Возможно увеличение

содержания глобулинов и α_1 -кислого гликопротеина, появление криоглобулинов и С-реактивного белка.

Тромбоцитопении (по З. С. Баркагану, 1988)

Тромбоцитопении – эти формы патологии обуславливаются ускоренным разрушением (потреблением) или недостаточным образованием тромбоцитов. Тромбоцитопении, связанные с наследственным дефектом метаболизма тромбоцитов, относят к тромбоцитопатиям.

1. Аутоиммунные тромбоцитопении.

Аутоиммунные тромбоцитопении (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура) характеризуется резким укорочением продолжительности жизни клеток (2-7 ч вместо 7-10 дней) и ускоренным их образованием (в 2-6 раз против нормы). Укорочение продолжительности жизни тромбоцитов при наследственных формах обусловлено энзимодефектами гликолиза или цикла Кребса, при иммунных – появлением антитромбоцитарных или антимегакариоцитарных антител. Геморрагический синдром при тромбоцитопении: экхимозы по передней поверхности конечностей и туловища, кровоизлияния в местах инъекций, петехиальные высыпания (чаще на нижних конечностях, иногда в конъюнктиве, на губах)), реже – кровотечения из желудочно-кишечного тракта, гематурия, кровохарканье, кровотечения при удалении зуба.

Лабораторно: снижение количества тромбоцитов, иногда исчезновение, возможны увеличение размеров тромбоцитов, появление мелкозернистых клеток, пойкилоцитоз, уменьшение количества отростчатых форм (фазово-контрастная микроскопия), увеличение количества мегакариоцитов в костном мозге (или снижение при обострении). Время кровотечения (по Борхгревингу-Уоллеру) часто удлинено, ретракция сгустка уменьшена, не изменены свертываемость крови, активированное частичное тромбопластиновое время и показатели аутокоагуляционного теста. Возможно уменьшение адгезии тромбоцитов к стеклу, нарушение АДФ-, тромбин- и коллагенактивируемой агрегации. Возможно, но не обязательно, обнаружение антитромбоцитарных и антиэритроцитарных антител (проба Кумбса).

2. Гетероиммунные тромбоцитопении.

Гетероиммунные тромбоцитопении вызываются появлением антител против фиксированного на поверхности тромбоцита чужого антигена или изменением антигенной структуры тромбоцита. В первом случае роль гаптена, фиксирующегося на плазматической мембране тромбоцита, может играть лекарственное вещество (гаптенная тромбоцитопения, спровоцированная хинидином, дигитоксиком, сульфонамидами и др.), во втором – тромбоциты разрушаются антителом против вируса, фиксированного на мембранах кровяных пластинок.

Лабораторно: то же, что и при аутоиммунных тромбоцитопениях, но менее выражено.

3. Изоиммунные неонатальные тромбоцитопении.

Изоиммунные неонатальные тромбоцитопении – следствие несовместимости по тромбоцитарным анти-

генам между матерью и ребенком: петехиальные высыпания на конечностях, иногда крупные синяки, кровотечения в желудочно-кишечном тракте (редко – кровоизлияния в мозг) в первые часы после рождения ребенка.

Лабораторно: тромбоцитопения сразу после рождения, сохраняющаяся от 2-3 дней до 2-3 недель, антитела в крови матери против тромбоцитов ребенка.

4. Трансиммунная неонатальная тромбоцитопения.

Трансиммунная неонатальная тромбоцитопения обусловлена проникновением антител матери с аутоиммунной тромбоцитопенией. Проявления сходны с описанными выше, но менее выражены и не обязательны. Продолжительность пурпуры от 2-5 ч до 25 дней.

Лабораторно: то же, что и при изоиммунной форме, однако частота обнаружения тромбоцитопении несколько ниже.

Тромбоцитопатии

К этой группе заболеваний относят нарушения гемостаза, вызываемые качественной неполноценностью или дисфункцией тромбоцитов.

I. Наследственные дизагрегационные тромбоцитопатии

Тромбоцитопатия Гланцмана

1. Тромбоцитоастения Гланцмана – следствие дефекта гликогенолиза и синтеза АТФ в тромбоцитах, обуславливающего нарушение агрегации. Проявления: экхимозы и петехии на коже, снижение резистентности микрососудов, повторяющиеся носовые и десневые кровотечения, меноррагии, реже – кровотечения при порезах, экстракции зубов и других травмах, кровоизлияния в мозговые оболочки и сетчатку глаза. Кровоточивость обычно в легкой форме.

Лабораторно: не всегда выявляется удлинение времени капиллярного кровотечения (по Дьюку или Борхгревингу), морфологические изменения тромбоцитов, снижение уровня фактора 3 тромбоцитов. Более надежные признаки – снижение АДФ-агрегации, устраняемое добавлением АТФ, нормальная ристоцитин-агрегация.

Тромбоцитопатия с ослабленной реакцией на тромбоксан A_2

2. Тромбоцитопатии с ослабленной реакцией на тромбоксан A_2 – наиболее сильный агрегирующий агент. Проявления: длительные кровотечения из небольших повреждений или десен, меноррагии, кровотечения при операциях, небольшие кровоподтеки.

Лабораторно: снижение агрегации, провоцируемой коллагеном, адреналином, АДФ, тромбином, вазопрессинном, арахидонатом натрия. Синтез тромбоксана A_2 не нарушен.

Эссенциальная атромбия

3. Эссенциальная атромбия – дизагрегационная тромбоцитопатия без нарушения реакции высвобождения, отличающаяся тем, что при воздействии малыми

дозами АДФ (до 0,4 мкг/мл) агрегация отсутствует, а при удвоении дозы (0,8 мкг/мл) приближается к нормальной.

Аномалия Мея-Хеглина

4. Аномалия Мея-Хеглина обусловлена нарушением созревания мегакариоцитов и нейтрофилов, их аномалиями.

Проявления: слабо выраженный геморрагический синдром, интенсивность которого коррелирует с тромбоцитопенией.

Лабораторно: тромбоцитопения и гигантские тромбоциты, аномалии гранулоцитов (тельца Деле), нарушение коллаген-агрегации (часто, но не обязательно). Реакция высвобождения, ристомицин- и АДФ-агрегация не нарушены.

II. Парциальные дизагрегационные тромбоцитопатии

Формы с изолированным нарушением коллаген-агрегации

1. Формы с изолированным нарушением коллаген-агрегации. Кровоточивость с раннего детского возраста (наиболее часты петехии и пятнистые кровоизлияния на коже, синяки спонтанные или при легкой травме, геморрагии в слизистые, возможны десневые, носовые и маточные кровотечения, реже – желудочно-кишечные, геморрагии при операциях или во время родов.

Лабораторно: время кровотечения по Дьюку или Борхгревингу-Уоллеру удлинено, снижена или отсутствует коллаген-агрегация, нарушена адгезия к коллагеновым волокнам. АДФ-, тромбин-, адреналин- и ристомицин-агрегация нормальны. В присутствии нормальной плазмы дефект агрегации не исправляется.

Формы с изолированным нарушением АДФ- и тромбин-агрегации (или только АДФ-агрегации)

2. Формы с изолированным нарушением АДФ- и (или) тромбин-агрегации. Носовые кровотечения (иногда упорные и обильные), петехиальные высыпания и синяки.

Лабораторно: нарушение АДФ- и тромбин-агрегации (или только тромбин-агрегации) при нормальном значении других агрегационных тестов. Количество и форма тромбоцитов не изменены.

Аномалия Пирсона-Стоба

3. Аномалия Пирсон-Стоба проявляется (в части случаев) легкой кровоточивостью.

Лабораторно: коллаген-агрегация, реакция высвобождения и коагуляционная активность тромбоцитов нормальны, реакция на малые дозы АДФ нормальна, на большие – существенно снижена.

Нарушение АДФ-агрегации при врожденной афибриногенемии

4. Нарушение АДФ-агрегации при врожденной афибриногенемии. На фоне афибриногенемии, проявляющейся слабовыраженной кровоточивостью, резко

ослаблены АДФ-агрегация и ретенция тромбоцитов на стеклянных фильтрах.

5. Формы с нарушением реакции высвобождения

5. Формы с нарушением реакции высвобождения – группа заболеваний и синдромов, в основе которых – отсутствие или резкое ослабление дегрануляции тромбоцитов и реакции высвобождения при взаимодействии с коллагеном, малыми дозами АДФ и адреналином. Проявляются кровоточивостью от легких (петехии и синяки) до упорных десневых, носовых и маточных кровотечений, часто не находящих объяснения, иногда связанных с употреблением лекарственных веществ (салицилатов, бруфена, бутазолидина, ингибиторов МАО, больших доз пенициллина и др.).

Лабораторно: коллаген-агрегация не выявляется, АДФ- и адреналин-агрегация (малыми дозами) отличается отсутствием на агрегатограммах второй волны. После стимуляции агрегация коллагеном, адреналином или АДФ роста содержания серотонина, фактора 4 тромбоцитов и β -тромбоглобулина не происходит.

III. Болезни и синдромы недостаточного пула накопления или хранения

Эта группа заболеваний характеризуется неспособностью тромбоцитов накапливать и выделять серотонин, адреналин, фактор 4 и другие факторы тромбоцитов.

Формы с недостатками плотных телец I типа и их компонентов:

- без альбинизма;
- с альбинизмом (болезнь Херцманского-Пудлака).
- ТАП-синдром;
- синдром Чедиака-Хакиси;
- дефицит α -гранул (синдром серых тромбоцитов).

Формы с недостатками плотных телец I типа и их компонентов:

1. **Без альбинизма** – проявляется легким геморрагическим синдромом, более выраженным при сопутствующей тромбоцитопении.

Лабораторно: снижение или отсутствие АДФ- и адреналин-агрегации (нет второй волны на агрегатограмме), неполноценная адгезия к коллагеновым волокнам, часто снижена активность фактора 3 тромбоцитов, ристоцитин-агрегация не нарушена, иногда выявляется накопление в тромбоцитах серого пигмента (синдром серых тромбоцитов).

2. **С альбинизмом** – геморрагический диатез на фоне альбинизма (болезнь Херцманского-Пудлака) проявляется слабо выраженным синдромом кровоточивости, не представляющим серьезной угрозы для больного.

Лабораторно: те же признаки, что и при форме без альбинизма. Отличия: редкость тромбоцитопении, снижен в 5-10 раз уровень пероксидазы в тромбоцитах, отложения патологического церозинового пигмента в клетках костного мозга.

3. **Тромбоцитопатия и тромбоцитопения с отсутствием лучевой кости (ТАР-синдром).** Сочетается с отсутствием лучевых костей, укорочением предплечий и подвывихом кистей, реже – с деформациями позвоночника, дисплазией тазобедренных суставов, незаращением неба, мышечными дефектами, косоглазием, гипоплазией легких, врожденными пороками сердца, пролабированием митрального клапана. Известна форма с иммунной недостаточностью и с врожденным дефицитом фактора X (З. С. Баркаган и др., 1986).

Форма с глубокой тромбоцитопенией и снижением содержания мегакариоцитов в костном мозге проявляется в первые годы жизни выраженной кровоточивостью, внутримозговыми и желудочно-кишечными кровотечениями (до 2 лет), позднее возможны эпизодические рецидивы при инфекциях, травмах, хирургических вмешательствах. Кровоточивость пропорциональна степени тромбоцитопении.

Чаще встречается вторая форма ТАР-синдрома: наряду с ранней тромбоцитопенией, впоследствии исчезающей, выражена структурная и функциональная неполноценность тромбоцитов.

Лабораторно при обеих формах: снижение всех видов агрегации, отсутствие второй волны агрегации, тромбоцитопения, уменьшение содержания или отсутствие в тромбоцитах плотных гранул, снижение высвобождения фактора 4 тромбоцитов и β -тромбоглобулина.

4. **Синдром Чедиака-Хакиси:** кровоточивость, дисфункция тромбоцитов в сочетании с альбинизмом радужки, диспигментация кожи, сниженная резистентность к инфекциям, геморрагии в виде петехий, экхимозов и носовых кровотечений.

Лабораторно: тромбоцитопения, снижение или отсутствие второй волны агрегации на АДФ, адреналин и коллаген, снижение высвобождения АДФ, серотонина, катехоламинов, дефицит плотных гранул.

5. **Дефицит α -гранул (синдром серых тромбоцитов):** геморрагии петехиально-пятнистого типа, носовые, десневые и маточные кровотечения, длительные кровотечения после порезов, экстракции зубов и оперативных вмешательств.

Лабораторно: в микропрепаратах цитоплазма тромбоцитов приобретает серую окраску, размеры тромбоцитов больше обычных, при электронной микроскопии – отсутствие α -гранул, снижение содержания фактора 4 тромбоцитов и β -тромбоглобулина, фибриногена и фибронектина в клетках; снижение адгезии к коллагену; агрегация при малых дозах АДФ, адреналина, коллагена и тромбина, ристомицин-агрегация не изменены.

Формы с нарушением адгезивности и ристомицин-агрегации тромбоцитов:

- болезнь Виллебранда;
- синдром Виллебранда-Юргенса;
- геморрагическая тромбоцитодистрофия (макроцитарная тромбоцитодистрофия Бернара-Сулье).

Формы с нарушением адгезивности и ристомицин-агрегации тромбоцитов.

Эта группа включает геморрагические диатезы с преимущественно вторичным нарушением функции тромбоцитов (болезнь Виллебранда и синдром Виллебранда-Юргенса).

Болезнь Виллебранда. Лабораторно обнаруживается снижение адгезивности тромбоцитов к стеклу (в сочетании с удлинением времени кровотечения), нарушение ристомин-агрегации. Эти дефекты устраняются *in vitro* нормальной бестромбоцитной плазмой или концентратами фактора VIII. Отмытые эритроциты здорового донора в плазме больного болезнью Виллебранда не агрегируют под влиянием ристомина.

Синдром Виллебранда-Юргенса. Наряду с теми же признаками дисфункции тромбоцитов выявляется снижение их прокоагулянтной активности, не устраняемое нормальной плазмой, что свидетельствует о дефиците фактора 3 тромбоцитов.

Геморрагическая тромбоцитодистрофия (макроцитарная тромбоцитодистрофия Бернара-Сулье). Наблюдается кровоточивость микроциркуляторного типа, варьирующая от легких до смертельно тяжелых форм (независимо от степени тромбоцитопении).

Лабораторно: присутствие в крови мегатромбоцитов (в 1,5-2 раза крупнее нормальных), снижение адгезивности к стеклу и к соединительной ткани, отсутствие или резкое ослабление ристомин-агрегации, не регистрируемое нормальной плазмой или концентратом фактора VIII, нарушение агрегации, инициируемой бычьим фактором VIII. Другие виды агрегации и реакция высвобождения нормальны.

Здесь не упомянуты тромбоцитопатии с дефицитом или снижением доступности фактора 3 тромбоцитов, протекающие без существенного снижения адгезии или агрегации, а также дисфункции тромбоцитов, сочетающиеся с врожденными или наследственными аномалиями; приобретенные тромбоцитопатии (симптоматические) и дисфункции тромбоцитов, вызванные лекарственными или токсическими веществами.

Лабораторная диагностика первой группы перечисленных состояний основана на выявлении нарушений теста генерации тромбопластина, удлинении активированного времени рекальцификации плазмы, устраняемом взвесью нормальных тромбоцитов, кефалином, эритрофосфатидом или гемолизатом эритроцитов.

Лабораторная диагностика двух других групп тромбоцитопатий сводится к выявлению характера дисфункции тромбоцитов при наличии признаков геморрагии на фоне врожденной аномалии, а также на фоне приема лекарственных соединений или токсических воздействий.

Заболевания эндокринной системы

Аденома щитовидной железы токсическая

ПЛО: ОАК, мочи и кала; общий белок и белковые фракции, холестерол, трансаминазы, билирубин, связанный с белками йод (СБЙ) крови, содержание трийодтиронина и тетрайодтиронина (тироксина). Инструментальное

обследование: скорость поглощения йода щитовидной железой и ее радиоизотопное сканирование.

Лабораторно: ↑СОЭ, содержания в крови γ-глобулинов, три- и тетрайодтиронина, СБЙ; лейкопения, нейтропения, лимфоцитоз.

Инструментальное обследование: повышено поглощение йода щитовидной железой, увеличение железы в размерах, интенсивное накопление йода.

Адреногенитальный синдром

ПЛО: ОАК, мочи, калий, натрий, хлориды, глюкоза, кортизол, кортикотропин, тестостерон крови; кортикостероиды в моче, проба с дексаметазоном.

Лабораторно: при форме с солепотерей – ↓ в крови уровня натрия, хлоридов, калия, кортизола, ↑ – уровня кортикотропина и тестостерона, выделение 17-КС с мочой; в пробе с дексаметазоном суточная экскреция 17-КС с мочой снижается на 50% и более от исходной (дексаметазон по 0,5 мг 4 раза в день/2 дня с последующим определением 17-КС). См. также главу 16 «Аденогипофиз-надпочечники».

Акромегалия

ПЛО: ОА крови и мочи, общий белок и фракции, кальций, фосфор, соматотропин и глюкоза крови, тест на толерантность к глюкозе.

Лабораторно:

1. Признаки анемии, лейкопения и эозинофилия (при тяжелой прогрессирующей форме).
2. Гиперпротеинемия, гипоальбуминемия, ↑ содержания свободных жирных кислот, соматотропина, α₁- и α₂-глобулинов.
3. ↓ толерантности к глюкозе.

Альдостеронизм первичный

ПЛО:

1. ОА крови и мочи, натрий, калий, хлориды, альдостерон крови и мочи.
2. Проба с верошпироном (альдактоном): внутрь по 0,1 4 раза в день (3 дня), определение уровня альдостерона утром 4-го дня.

Лабораторно:

1. ОАК без существенных изменений.
2. ↓ уровня натрия, хлоридов в крови; ↑ содержания калия и альдостерона.
3. Повышение в крови уровня калия > чем на 1 ммоль/л на утро 4-го дня после пробы с верошпироном (альдактоном), который назначают больному внутрь по 100 мг 4 раза в день в течение 3-х дней

Гигантизм

ПЛО: как и при акромегалии + определение соматотропина в крови.

Лабораторно: ↑ уровня соматотропина в крови, других изменений нет.

Гиперинсулинизм

ПЛО: ОА крови и мочи, глюкоза, содержание инсулина (иммунорадиологический метод) в крови.

Лабораторно: признаки анемии, снижение гликемии и уровня инсулина.

Гиперпаратиреоз

ПЛО: ОА крови и мочи; кальций, фосфаты, щелочная фосфатаза, мочевины и креатинин крови.

Лабораторно:

1. Признаки анемии.
2. ↑ СОЭ, уровня кальция, фосфатов, активности щелочной фосфатазы, мочевины и креатинина (при развитии ХПН).
3. Протеинурия, цилиндрурия, изогипостенурия.

Гипогонадизм у мужчин

ПЛО: гонадотропины, эстрогены крови и их суточная экскреция с мочой.

Лабораторно: при первичном гипогонадизме ↑ содержания в крови гонадотропинов и эстрогенов; ↓ – при вторичном.

Гипопаратиреоз

ПЛО: ОА крови, мочи и кала; кальций и фосфаты крови, тест с ЭДТА.

Лабораторно: ↑ уровня фосфора, ↓ – кальция; тест с ЭДТА – замедленно восстановление уровня кальция свыше 12 ч.

Гипотиреоз

ПЛО: ОА крови, мочи и кала, общий белок крови, белковые фракции, холестерол, триглицериды, β-липопротеины, T₃ и T₄, белковосвязанный йод (СБЙ).

Инструментальное обследование: поглощение ¹³¹I щитовидной железой.

Лабораторно: признаки анемии, ↓ СОЭ, содержания холестерола и триглицеридов, β-липопротеидов, α₂- и β-глобулинов; содержания в крови T₃, T₄ и поглощения йода щитовидной железой.

Диабет несахарный

ПЛО: ОА мочи, глюкоза крови и мочи, определение теста на толерантность к глюкозе.

Лабораторно: низкая плотность мочи (1,001-1,005 кг/л), глюкоза и ацетон отсутствуют; глюкоза крови и тест на толерантность к глюкозе нормальны.

Диабет сахарный

ПЛО: ОА крови, кала, мочи; глюкоза и ацетон в моче, глюкоза, холестерол, β-липопротеины, мочевины, креатинин, трансаминазы, альдолаза, общий белок и белковые фракции крови, проба с сахарной нагрузкой.

Лабораторно:

1. В ОАК – признаки анемии (в случае развития ХПН, при упорных поносах, вызванных диабетической энтеропатией): гипергликемия, гиперхолестеролемика, гипербеталипопротеинемия, гипергаммаглобулинемия и гипоальбуминемия, а при развитии ХПН – рост содержания мочевины, креатинина, при развитии кетоацидоза – сдвиг кислотно-щелочного состояния в кислую сторону.

2. В ОА мочи – высокая плотность, при кетоацидозе – ацетон, при гломерулосклерозе – микрогематурия, протеинурия, цилиндрурия.
3. Характерные изменения гликемической кривой в пробе с нагрузкой.

Коматозные состояния при сахарном диабете

1. Гиперкетонемическая кома. **Лабораторно:** лейкоцитоз со сдвигом влево, рост СОЭ, протеин-, ацетон- и глюкозурия, гипергликемия (выше 16-19 ммоль/л), снижение резервной щелочности.
2. Гиперосмолярная кома. **Лабораторно:** эритроцитоз, увеличение уровня Hb, рост СОЭ, высокая гипергликемия, (> 33-44 ммоль/л), гиперхлоремия, гипернатриемия, гиперазотемия, гиперпротеинемия, высокое осмотическое давление крови, рН не изменен, глюкозурия, ацетона в моче нет.
3. Гиперлактатацидемическая (молочнокислая) кома. **Лабораторно:** в крови – рост уровня лактата, снижение пирувата, резервной щелочности и рН, умеренная гипергликемия (13-15 ммоль/л), глюкозурия, ацетона в моче нет.
4. Гипогликемическая кома: **Лабораторно:** ОАК без заметных изменений, гипогликемия, в моче нет ацетона и глюкозы. *Примечание:* если до развития комы больной был в состоянии кетоацидоза, в моче могут определяться глюкоза и ацетон.

Зоб токсический диффузный

ПЛО: ОА крови, мочи и кала, общий белок и белковые фракции, холестерол, трансаминазы, билирубин, СБЙ, T₃ и T₄, поглощение йода щитовидной железой.

Лабораторно:

1. Лейкопения, нейтропения, лимфоцитоз, рост СОЭ.
2. ↑ содержания γ-глобулинов, T₃ и T₄, СБЙ, ускоренное поглощение йода железой.
3. ↓ толерантности к углеводам и содержания холестерола.

Зоб эндемический

Специфических лабораторных сдвигов не вызывает, возможен рост содержания в крови тиреотропного гормона.

Иценко-Кушинга болезнь

ПЛО:

1. ОАК, общий белок и фракции, холестерол, натрий, хлор, калий, фосфаты, глюкоза, 11-ОКС, 17-ОКС, гидрокортизон, кортикотропин крови.
2. ОА мочи, 17-ОКС и 17-КС мочи.
3. Проба с дексаметазоном.
4. Толерантность к глюкозе.

Лабораторно:

1. В крови ↑ содержания Hb, эритроцитов, нейтрофилов, глобулинов, холестерола, натрия, хлоридов, 11- и 17-ОКС, гидрокортизона, кортикотропина и (не всегда) глюкозы; ↓ содержания эозинофилов, альбуминов, калия, фосфатов.

2. В моче – протеинурия (не обязательно), микрогематурия, цилиндрурия, глюкозурия, повышенная экскреция 17-ОКС и 17-КС.
3. Проба Лиддла (по 2 мг дексаметазона внутрь 4 раза в течение 2 сут с оценкой экскреции 17-ОКС) сопровождается снижением суточной экскреции 17-ОКС с мочой.

Иценко-Кушинга синдром

Лабораторно: то же, что и при болезни Иценко-Кушинга + снижение содержания в крови кортикотропина, кроме того, при пробе Лиддла не снижается экскреция 17-ОКС с мочой.

Клайнфельтера-синдром

ПЛО: ОА крови и мочи, содержание в крови тестостерона и гонадотропинов, их суточная экскреция с мочой, исследование эякулята, полового хроматина и кариотипа.

Лабораторно: ↓ содержания тестостерона в крови и его суточной экскреции, ↑ содержания гонадотропинов в крови и их суточной секреции; эякулят – азоспермия, кариотип – 47 ХХУ, половой хроматин положителен.

Надпочечниковая недостаточность

ПЛО: ОА крови, мочи и кала, содержание в крови глюкозы, натрия, калия, хлоридов, белковых фракций, 11- и 17-ОКС, кортизола, суточная экскреция с мочой 17-ОКС и 17-КС, определение экскреции 17-ОКС с мочой после введения АКТГ пролонгированного действия.

Лабораторно:

1. Признаки анемии, рост СОЭ (при обострении), лейкопения, лейкоцитоз, эозинофилия.
2. ↓ в крови содержания натрия, хлоридов, глюкозы, 11- и 17-ОКС, кортизола, а при вторичной – и кортикотропина;
3. ↑ в крови содержания калия, а при кризе – и мочевины.
4. При стимуляции АКТГ уровень 11-ОКС в крови и моче при первичной форме не возрастает, при вторичной – повышается.

Нанизм гипофизарный

ПЛО: ОА крови, мочи и кала, в крови – общий белок и фракции, натрий, калий, хлориды, железо, уровень соматотропина, пролактина, гонадотропинов, кортикотропина, 11-ОКС тиреотропина, T_3 и T_4 , кортизола; суточной экскреции с мочой 17-КС и 17-ОКС, поглощение йода щитовидной железой.

Лабораторно:

1. Признаки анемии, рост СОЭ, лейкопения и эозинофилия.
2. ↓ в крови содержания альбуминов, глюкозы, соматотропина, пролактина, гонадотропинов, T_3 и T_4 .

Симмондса синдром

ПЛО: как при нанизме гипофизарном.

Лабораторно: уровня соматотропина, пролактина, гонадотропинов, кортикотропина, тиреотропина в крови.

Тиреоидит аутоиммунный (Хашимото)

ПЛО: ОАК, холестерол, липопротеины, общий белок и фракции, сиаловые кислоты, серомукоид, фибрин; В- и Т-лимфоциты.

Лабораторно:

1. Рост СОЭ, анемия (при наличии тиреотоксикоза); ↑ содержания сиаловых кислот, γ-глобулинов, фибрина, а при развитии гипотиреоза – холестерина и β-липопротеидов, ↑ содержания T_3 и T_4 (при тиреотоксикозе), ↓ – при гипотиреозе, ↑ числа Т-хелперов, содержания иммуноглобулинов, появление циркулирующих иммунокомплексов, антител к тиреоглобулину, к микросомальной фракции.
2. ↓ числа Т-супрессоров.

Тиреоидит подострый

ПЛО: ОА крови, мочи и кала, в крови – общий белок и фракции, сиаловые кислоты, фибрин, серомукоид, содержание T_3 и T_4 , СБЙ, титров антител к тиреоглобулину.

Лабораторно: ↑ в крови СОЭ, α-глобулинов, серомукоида, фибрина; T_3 и T_4 (в начальный период заболевания); появление антител к тиреоглобулину с максимальным титром через 1-2 мес.

Феохромоцитома

ПЛО: ОА крови и мочи вне и во время приступа, в крови – глюкоза, натрий, калий, неэстерифицированные жирные кислоты; экскреция адреналина и норадреналина с мочой (суточная и в течение 3-х ч после приступа).

Лабораторно:

1. ОАК – лейкоцитоз во время приступа, преходящий лимфоцитоз, эозинофилия, эритроцитоз, рост СОЭ.
2. ↑ в крови содержания глюкозы, жирных кислот, калия.
3. Суточная экскреция с мочой адреналина > 50 мкг, норадреналина > 150 мкг, после криза (за 3 ч) содержание катехоламинов выше их суточной экскреции.
4. Во время приступа – преходящие протеинурия, цилиндрурия, глюкозурия. При стабильной форме эти изменения устойчивы.

Шерешевского-Тернера синдром

ПЛО: ОА крови и мочи, содержание в крови гонадотропинов и эстрогенов, их суточная экскреция с мочой, определение полового хроматина и кариотипа.

Лабораторно:

1. ↑ уровня гонадотропинов в крови и их суточной экскреции с мочой, уровня в крови эстрогенов и их суточной экскреции с мочой.
2. Половой хроматин отрицателен при наборе хромосом 45ХО или 45ХО/46ХУ; при наборе 45ХО/46ХХ – определяется в малом количестве;

3. Кариотип 45XO или мозаицизм 45XO/46XX; 45XO/46XY; 45XO/47XXX и др.

Шиена синдром

ПЛО: как при нанизме гипофизарном.

Лабораторно:

1. Признаки анемии, рост СОЭ, лейкопения и эозинофилия.
2. В крови – ↑ калиемии, ↓ уровня альбуминов, натрия, хлоридов, глюкозы, соматотропина, пролактинов, гонадотропинов, кортикотропина, кортизола, T_3 , T_4 и суточной экскреции с мочой 17-ОКС и 17-КС.

Заболевания сердечно-сосудистой системы

Аневризма аорты (независимо от локализации)

ПЛО: ОА крови и мочи, холестерол, триглицериды, липопротеины, холестерол β - и пре- β -липопротеинов, трансаминазы, альдолаза, общий белок и фракции, коагулограмма, реакция Вассермана.

Лабораторно:

1. ОАК не изменен.
2. ↑ содержание в крови холестерола, триглицеридов, β - и пре- β -липопротеинов, неэстерифицированных жирных кислот, коэффициента атерогенности.
3. Возможна совокупность признаков, характерных для гиперлипопротеинемии II, III и IV типов.

Аритмии сердца

Независимо от характера нарушения ритма и проводимости не имеют специфического отражения в результатах лабораторного обследования.

Атеросклероз

Различия в локализации существенно не отражаются на характере сдвигов, устанавливаемых лабораторным обследованием. **ПЛО:** как при аневризме аорты (см. выше).

Лабораторно: как и при аневризме аорты.

Гипертоническая болезнь

ПЛО:

1. ОАК, + мочевины, креатинин, холестерол, триглицериды, пре- β и β -липопротеины, протромбин.
2. Анализ мочи по Зимницкому, Нечипоренко, проба Реберга-Тареева.

Лабораторно:

1. При длительном течении – увеличение содержания эритроцитов, Hb и (возможно) показателя гематокрита («гипертоническая полицитемия»).
2. В случае присоединения атеросклероза – признаки гиперлипопротеинемии II и IV типов; в случае развития ХПН – рост уровня креатинина, мочевины.
3. При развитии нефроангиосклероза и ХПН – протеинурия, микрогематурия, цилиндрурия, гипо-, изостенурия.
4. Объем (натрий) зависимый гипоренинный вариант – ↓ содержания ренина и альдостерона в крови.

5. Гиперренинный (ангиотензинзависимый) вариант – ↑ содержания ренина альдостерона и ангиотензина II.

Гипотензия артериальная

ПЛО: ОА крови и мочи; в крови – натрий, хлориды, калий, глюкоза, общий белок и фракции, 17-ОКС, кортизол; в моче – суточная экскреция 17-ОКС, натрия и хлора.

Лабораторно:

1. Наклонность к лейкопении и лимфоцитозу.
2. В пробе со стимуляцией АКТГ уровень 17-ОКС и кортизола < чем в норме.
3. Снижена гликемическая кривая (не обязательно).
4. Снижение агрегации тромбоцитов.

Инфекционный эндокардит

ПЛО:

1. ОА крови и мочи; в крови – общий белок и фракции, серомукоид, фибрин, сиаловые кислоты, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинин, билирубин, тимоловая, сулемовая, формоловая пробы.
2. Гемокультура на бактерию на высоте лихорадки с определением чувствительности к антибиотикам.
3. В- и Т-лимфоциты, субпопуляции Т-лимфоцитов, иммуноглобулины, ревматоидный фактор, LE-клетки, НБТ-тест (восстановление нейтрофилами нитроблутетразолия (НБТ) в нерастворимый преципитат формазана).

Лабораторно:

1. Гипохромная анемия, лейкопения, лейкоцитоз со сдвигом влево при осложнениях, рост СОЭ.
2. Микрогематурия, протеинурия, цилиндрурия.
3. ↑ уровня γ -глобулинов, сиаловых кислот, фибрина, серомукоида; положительные сулемовая, тимоловая и формоловая пробы, реакция Вассермана; бактериemia (у 60% больных), положительный НБТ-тест.

Инфаркт миокарда крупноочаговый

ПЛО: ОАК в динамике, АСТ и АЛТ повторно в динамике от 1 до 7 сут, креатинфосфокиназа с первых часов до 3-4 сут, ЛДГ с первых сут до 2-3 недель; глюкоза, мочевины, билирубин, холестерол, триглицериды, α -амилаза, миоглобин (в крови и моче), электролиты крови, кислотно-щелочное состояние, коагулограмма.

В совокупности результаты лабораторных исследований отражают резорбционно-некротический синдром (некроз, резорбция некротических масс, асептическое воспаление, выход энзимов из миофибрилл миокарда – табл. 1).

Полезно по наблюдениям последних лет (1999-2001) определение тропонина Т (экспресс-тест «ТРОПТ сенситив» фирмы Roshe. Используется для выявления повреждения миокарда при инфаркте, нестабильной стенокардии, миокардите).

Исследуемый материал – венозная кровь, стабилизированная ЭДТА или гепарином, может храниться до 8 ч при комнатной температуре (не замораживать). Наносится на тест-полоску и через 15 мин. прочитывается результат:

- положительный результат – концентрация тропонина Т указывает на значительное повреждение клеток миокарда,
- отрицательный результат в течение первых 8 ч после появления первых симптомов не исключает наличия повреждения клеток миокарда. Требуется повторить анализ после 8 ч от момента появления симптомов.

Кардиомиопатия

Лабораторные данные при дилатационной и гипертрофической формах не информативны в диагностическом плане.

Кардиомиопатия рестриктивная

ПЛО: ОА крови и мочи, общий белок и фракции, серомукоид, фибрин, сиаловые кислоты, трансаминазы, альдолаза, креатин, креатинин, ревматоидный фактор, В- и Т-лимфоциты, иммуноглобулины, циркулирующие иммунные комплексы.

Лабораторно: эозинофилия, снижение количества Т-супрессоров.

Миокардит идиопатический Абрамова-Фидлера

ПЛО: ОА крови мочи, в крови – общий белок и фракции, серомукоид, фибрин, гаптоглобин, АСТ, креатинфосфокиназа, ЛДГ, альдолаза, сиаловые кислоты; титры антител к вирусам, СРБ, В- и Т-лимфоциты, субпопуляции Т-лимфоцитов, иммуноглобулины, миокардиальные антитела.

Лабораторно: лейкоцитоз, $\uparrow$ СОЭ, содержания α_2 - и β -глобулинов, серомукоида, фибрина, сиаловых кислот, гаптоглобина, АСТ, креатинфосфокиназы, альдолазы, ЛДГ_{1,2}, СРБ, титров антител к вирусам.

Недостаточность кровообращения

Лабораторные данные – изменения, обусловленные основным заболеванием.

Перикардиты

Сухой (фибринозный) перикардит

Лабораторные данные зависят от основного заболевания.

Острый экссудативный перикардит

ПЛО:

1. ОА крови и мочи, общий белок и фракции в крови, фибриноген, гаптоглобин.
2. Исследование перикардialной жидкости.

Лабораторно:

1. $\uparrow$ СОЭ, содержания α_2 -глобулинов, фибриногена и гаптоглобина, количества лейкоцитов (сдвиг лейкоцитарной формулы влево).
2. $\uparrow$ плотности перикардialной жидкости до 1,018-1,020 г/л; положительная реакция Ривальта, среди лейкоцитов преобладают нейтрофилы (после пневмонии или другой бактериальной инфекции) или лимфоциты (при перикардите туберкулезной этиологии); при опухолевых перикардитах – атипические клетки, при лимфогранулематозе – клетки Березовского-Штернберга; при холестериновом выпоте – кристаллы холестерина, детрит и отдельные клетки в стадии жирового перерождения; при волчаночной этиологии – волчаночные клетки.

Пороки сердца приобретенные

Лабораторные данные – обусловлены основным заболеванием.

Хронический экссудативный перикардит

ПЛО и его результаты таковы же, как и при остром экссудативном перикардите.

Хронический адгезивный констриктивный перикардит

Лабораторные данные обусловлены основным заболеванием, возможно повышение СОЭ.

Таблица 1

Динамика изменений в крови показателей резорбционно-некротического синдрома при инфаркте миокарда

Показатели	Начало	Максимум	Длительность	Норма
Рост t° тела	1-2 сут	2-3 сут	7-10 сут	Не выше 37°
Лейкоцитоз	Несколько часов	2-3 сут	3-7 сут	$(4-8) \times 10^9/\text{л}$
СОЭ	Со 2-3-го дня	8-12 сут	3-4 нед	М: 1-10; Ж: 2-15 мм
АСТ	8-12 ч	2-3 сут	7-8 сут	0,1-0,4 ммоль/ (ч.л)
АЛТ	8-12 ч	72 ч	5-6 сут	0,1-0,68 ммоль/(ч.л)
ЛДГ (сумм.)	8 ч	2-3 сут	10-12 сут	0,8-4,0 ммоль/ (ч. л)
ЛДГ ₁	Первые часы	3 сут	мес	До 31-33%
КФК	4 ч	1 сут	5-6 сут	до 1,2 ммоль Рн/(ч.л)
КФК-МВ	2-4 ч	18-24 ч	5-8 сут	0-6%
Альдолаза	1-е сут	48 ч	7-8 сут	0,2-1,2 мкмоль/(ч.л)
СРБ	1-е сут	13-1 сут	28-56 сут	Отсутствует
Фибриноген	48 ч	3-5 сут	1-2 нед	2-4 г/л
Сиаловые кислоты	24 ч	5-10 сут	1-2 мес	0,13-0,2 ед.
Серомукоид	1-е сут		10-14 сут	22-28 г/л
α_2 -глобулины	48 ч	3-5 сут	20-21 сут	4-8%
Миоглобин	2 ч	6-10 ч	28-32 ч	5-8,5 пкг/л
Глюкоза	1-е часы		не >10 сут	3,3-5,5 ммоль/л
Гаптоглобин	2 сут	3-и сут	1-2 нед	0,28-1,9 г/л

Тромбоэмболический синдром

ПЛО и лабораторные данные как при ДВС (см. главу 11 «синдромы ДВС» + дополнительные особенности в зависимости от локализации процесса – см. ниже).

Тромбоэмболия легочной артерии

1. Нейтрофильный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, лимфопения, эозинопения, относительный моноцитоз, рост СОЭ.
2. ↑ активности ЛДГ (преимущественно за счет ЛДГ₃), билирубина, серомукоида, фибрина.
3. Небольшая протеинурия.

Тромбоэмболия мезентериальных артерий

Лабораторно: лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, рост СОЭ, в моче – уробилин, белок.

Тромбоэмболия почечной артерии

Лабораторно: лейкоцитоз со сдвигом влево, рост СОЭ, выраженная протеинурия, микрогематурия.

Тромбоэмболия селезеночной артерии

Лабораторно: лейкоцитоз, рост СОЭ.

Тромбоэмболия артерий нижних конечностей

Лабораторно: лейкоцитоз, рост СОЭ.

Ревматические и системные заболевания соединительной ткани

Антифосфолипидный синдром.

ПЛО: ОАК, иммуноглобулины крови, антикардиолипины, реакция Кумбса, волчаночный антикоагулянт, коагулограмма.

Лабораторно: тромбоцитопения, удлинение тромбoplastинового и протромбинового времени, обнаружение антикардиолипинов класса IgG, IgM, волчаночного антикоагулянта, положительная реакция Кумбса.

Артрит гиперлипопротеинемический

ПЛО: ОАК, холестерол, триацилглицериды, липопротеины и фосфолипиды сыворотки крови.

Лабораторно: чтобы уточнить диагноз, необходимо установить тип гиперлипопротеинемии.

Артрит ревматоидный

ПЛО: ОА крови и мочи, общий белок и фракции, фибриноген, сиаловые кислоты, гаптоглобин, СРБ, серомукоид, иммунологические исследования, ревматоидный фактор, В- и Т-лимфоциты, субпопуляции Т-лимфоцитов, иммуноглобулины, реакция бласттрансформации лейкоцитов, исследование синовиальной жидкости.

Примечание: этот ПЛО относится ко всем ниже описанным видам артритов.

Лабораторно:

1. Признаки умеренной нормохромной анемии, рост СОЭ, лейкоцитоз (не постоянно), гипоальбумине-

мия, гиперглобулинемия (α_1 и α_2 -фракции), ↑ содержания фибриногена, серомукоида, гаптоглобина, сиаловых кислот, наличие ревматоидного фактора.

2. В синовиальной жидкости: исчезновение прозрачности, снижение вязкости, рост числа клеток (до 5-25 тыс. в 1 мкл, преимущественно – нейтрофилы), общего белка (до 40-60 г/л, норма – 10-20 г/л), активация ЛДГ (> 300 ед., норма – до 200 ед.), появление ревматоидного фактора (в норме отсутствует).

Артриты реактивные

ПЛО: ОА крови, белок общий и фракции, фибрин, серомукоид, сиаловые кислоты, СРБ, мочевая кислота; исследование синовиальной жидкости.

Лабораторно:

1. Признаки анемии (не обязательно), ↑ СОЭ, содержания α_2 - и γ -глобулинов, фибрина, серомукоида, сиаловых кислот, СРБ.
2. В синовиальной жидкости: появление мутности, желтоватой окраски, снижение вязкости, рост количества лейкоцитов от 2×10^9 до 100×10^9 /л, появление хлопьевидного муцинового сгустка, при исследовании HLA-системы выявляется тип В₂₇.

Артриты бактериальные

Лабораторно:

1. Значительный рост СОЭ, нейтрофильный лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево,
2. В синовиальной жидкости; появление хлопьев, снижение вязкости, лейкоцитов > 50×10^9 /л с преобладанием нейтрофилов, снижение содержания глюкозы, рост уровня молочной кислоты.

Лаймовская болезнь

Лабораторно:

1. Лейкоцитоз, ↑ СОЭ, содержания серомукоида, сиаловых кислот, гаптоглобина, α_2 - и γ -глобулинов.
2. Синовиальная жидкость: количество лейкоцитов до 5×10^2 - 11×10^4 /мл, рост содержания белка, отрицательные тесты на ревматоидный и антинуклеарный факторы.

Болезнь Уиппла

Лабораторно:

1. Признаки анемии, лейкоцитоз с нейтрофилезом, рост СОЭ.
2. В биоптатах мезентериальных лимфоузлов и слизистой тонкой кишки – многоядерные пенистые клетки с гликопротеиновыми гранулами.

Артриты инфекционные вирусные

Лабораторно: в крови высокие титры антител к вирусам.

Артриты острые, связанные с паразитарной инфекцией

Лабораторно:

1. Эозинофилия.

2. Рост уровня в крови и, особенно, в синовиальной жидкости уровня IgE, появление специфических антител в сыворотке.
3. В кале обнаруживаются паразиты или их яйца.

Артропатия псориатическая

Лабораторно:

1. Гипохромная анемия, лейкоцитоз, рост СОЭ, ↑ уровня фибриногена, сиаловых кислот, α_2 - и γ -глобулинов, активности кислой фосфатазы.
2. Ревматоидный фактор отсутствует, определяется антиген A₂₇.
3. В синовиальной жидкости много клеток – до 5×10^9 /л преимущественно за счет нейтрофилов, рыхлый муциновый сгусток, низкая вязкость.

Васкулиты системные

Из общего перечня системных васкулитов здесь представлены характеризующиеся относительно четкими изменениями лабораторных показателей.

Бехчета синдром

Лабораторно:

1. ↑ СОЭ, а также содержания α_2 - и γ -глобулинов, серомукоида, фибрина, сиаловых кислот, появление СРБ.
2. Синовиальная жидкость – преобладание нейтрофилов.

Вегенера синдром (генерализованная форма)

Лабораторно:

1. Признаки анемии, нейтрофильный лейкоцитоз, рост СОЭ.
2. Протеинурия, гематурия, признаки почечной недостаточности.

Геморрагический васкулит

(см. Геморрагический тромбоваскулит (болезнь Шенлейн-Геноха)).

Синдром Гудпасчера

ПЛО: ОА крови и мочи, определение в крови ревматоидного фактора, волчаночных клеток, антинуклеарного фактора, В- и Т-лимфоцитов, иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов.

Лабораторно: сочетаются сдвиги, характерные для железодефицитной анемии, гломерулонефрита, с прогрессирующей почечной недостаточностью, обнаруживается гемосидерин в макрофагах мокроты.

Волчанка системная красная

ПЛО: ОА крови и мочи, LE-клетки крови, общий белок и фракции, фибриноген, фибрин, сиаловые кислоты, гаптоглобин, СРБ, серомукоид, креатинин, мочевина, аминотрансферазы, альдолаза.

Лабораторно:

1. Часто лейкопения со сдвигом влево (до промиелоцитов) в сочетании с гипохромной анемией, редко –

с гемолитической, возможна и тромбоцитопения, высокая СОЭ.

2. Патогномонично – большое число (> 5 на 1000 лейкоцитов) LE-клеток (нейтрофилы, цитоплазма которых заполнена фагоцитированным ядром погибшего лейкоцита, а собственное ядро оттеснено к периферии).
3. Гиперпротеинемия и диспротеинемия (за счет гипергаммаглобулинемии), ↑ содержания сиаловых кислот, фибрина, серомукоида, гаптоглобина, СРБ.
4. При поражении почек – протеинурия, микрогематурия, цилиндрурия.
5. Появляются антитела к ДНК, снижается функциональная активность Т-лимфоцитов, в том числе и Т-супрессоров, растет активность В-лимфоцитов, выявляется дисиммуноглобулинемия, возможна положительная реакция Вассермана.

Дерматомиозит (полимиозит)

ПЛО: ОАК, общий белок и фракции, фибриноген, фибрин, серомукоид, сиаловые кислоты, креатинин, креатин, креатинфосфокиназа, аминотрансферазы, альдолаза, мочевина, мочева кислота; иммунные исследования; креатин и креатинин в моче.

Лабораторно:

1. Признаки умеренной анемии (у части больных), лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево, реже – лейкопения, рост СОЭ.
2. ↑ содержания α_2 - и γ -глобулинов, фибрина, фибриногена, сиаловых кислот, гаптоглобина, креатина, активности креатинфосфокиназы, трансаминаз (особенно АСТ), альдолазы, ЛДГ, мочево́й кислоты (не обязательно).
3. ↓ титра комплемента, количества Т-лимфоцитов и Т-супрессорной функции, содержания IgA; ↑ содержания IgM и IgG, появление антител к ДНК.

Диффузные болезни соединительной ткани

Остеоартроз деформирующий

ПЛО: ОА крови и мочи, общий белок и белковые фракции крови, серомукоид, сиаловые кислоты, гаптоглобин, СРБ, мочева кислота; исследование синовиальной жидкости.

Лабораторно:

1. ОАК почти не изменен; при реактивном синовите – ↑ СОЭ, содержания фибрина, серомукоида, сиаловых кислот, гаптоглобина.
2. Анализ мочи – норма.

Периартериит узелковый

ПЛО (при всех клинических вариантах):

1. ОА крови и мочи.
2. Общий белок и белковые фракции крови, серомукоид, фибрин, сиаловые кислоты, СРБ, креатинин, билирубин, трансаминазы, альдолаза, щелочная фосфатаза.

Лабораторно:

1. Нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, эозинофилия, умеренная анемия, гипертромбоцитоз.
2. Повышение уровня α_2 - и γ -глобулинов, серомукоида, фибрина, сиаловых кислот, СРБ.
3. Протеинурия, микрогематурия, цилиндрурия.

Подагра

ПЛО: как при периаартрите узелковом (см. выше).

Лабораторно:

1. Вне приступа – без особенностей, во время приступа – нейтрофильный лейкоцитоз (сдвиг влево), $\uparrow$ СОЭ.
2. Во время приступа – в крови содержания сиаловых кислот, мочевой кислоты, серомукоида, фибрина, гаптоглобина, α_2 - и γ -глобулинов.
3. В синовии – микрокристаллы уратов (свободно лежащие и в нейтрофилах).

Полимиялгия ревматическая

ПЛО: как при периаартрите узелковом + определение креатинфосфокиназы, креатина, ревматоидного фактора, выявление LE-клеток.

Лабораторно:

1. СОЭ ускорено до 60 мм/ч и более, признаки умеренной нормо- или гипохромной анемии.
2. $\uparrow$ уровня сиаловых кислот, фибрина, серомукоида.
3. Пробы на ревматоидный фактор и LE-клетки отрицательны.

Полихондрит рецидивирующий

ПЛО: ОА крови и мочи, общий белок и фракции, серомукоид, сиаловые кислоты, фибрин.

Лабораторно:

1. Признаки анемии, рост СОЭ.
2. $\uparrow$ уровня сиаловых кислот, фибрина, серомукоида, α_2 - и γ -глобулинов.

Ревматизм

ПЛО: ОА крови, мочи, белок и белковые фракции крови, фибриноген, фибрин, церулоплазмин, гаптоглобин, сиаловые кислоты, СРБ, серомукоид, аминотрансферазы, ЛДГ, креатинфосфокиназа, титры антигалактонидазы, антистрептокиназы, иммуноглобулины.

Лабораторно:

1. При латентном течении существенных биохимических изменений нет – более характерны изменения уровня иммуноглобулинов, количества Т- и В-лимфоцитов и др.
2. Сдвиги при активной фазе ревматизма – в табл. 2.

Рейтера болезнь**Лабораторно:**

1. Слабые признаки гипохромной анемии, умеренный лейкоцитоз, рост СОЭ.
2. $\uparrow$ уровня α_2 - и β -глобулинов, сиаловых кислот, фибрина, серомукоида, СРБ. Реакция на ревматоидный фактор отрицательна.
3. Лейкоцитурия в пробе по Нечипоренко, в трехстаканной пробе лейкоциты преимущественно в первой порции.

4. Секрет простаты – более 10 лейкоцитов в поле зрения, $\downarrow$ числа лецитиновых зерен.
5. Синовиальная жидкость: муциновый сгусток рыхлый, количество лейкоцитов до $(10-50) \times 10^9/\text{л}$ из них до 70% нейтрофилов, ревматоидный фактор не определяется.

Склеродермия системная

ПЛО: ОА крови и мочи, общий белок и фракции, сиаловые кислоты, оксипролин, кальций, креатинин, мочевины, аминотрансферазы, щелочная фосфатаза, крови; оксипролин мочи; иммунологические исследования крови.

Лабораторно:

1. Изредка признаки гипохромной анемии, лейкопении (чаще – лейкоцитоз), $\uparrow$ СОЭ, содержания белка и α_2 - и γ -глобулинов, фибрина, серомукоида, СРБ, гаптоглобина, оксипролина.
2. В моче рост уровня оксипролина.

Спондилоартрит анкилозирующий (болезнь Бехтерева)

ПЛО: ОА крови и мочи, белок и фракции, серомукоид, сиаловые кислоты фибрин, СРБ и мочевины, ревматоидный фактор в крови; определение в крови антигена B_{27} системы гистосовместимости HLA.

Лабораторно:

1. Признаки гипохромной анемии и лейкоцитоз – редкое явление.
2. $\uparrow$ СОЭ (на поздних стадиях болезни может стать нормальной), содержания α_2 - и γ -глобулинов, серомукоида, гаптоглобина, сиаловых кислот, СРБ. Ревматоидный фактор не обнаруживается. Антиген B_{27} обнаруживается у 81-97% больных.

Титце синдром

ПЛО: ОА крови и мочи, общий белок и белковые фракции, сиаловые кислоты, мочевины, фибрин, серомукоид в крови.

Лабораторно: существенные изменения не выявляются.

Фасцит эозинофильный

ПЛО: как и при синдроме Титце.

Лабораторно:

1. Эозинофилия (до 50%), рост СОЭ.
2. $\uparrow$ содержания α_2 - и γ -глобулинов, фибрина, серомукоида, сиаловых кислот, СРБ, IgA, IgG, IgM.

Шарпа синдром

ПЛО: ОА крови и мочи, общий белок и фракции, серомукоид, сиаловые кислоты, фибрин, аминотрансферазы, альдолаза, LE-клетки, ревматоидный фактор, антитела к ДНК в крови.

Лабораторно:

1. Признаки анемии, лейкопении.
2. $\uparrow$ СОЭ, уровня α_2 - и γ -глобулинов, сиаловых кислот, серомукоида, АСТ, креатинфосфокиназы, альдолазы и СРБ.

Таблица 2

Лабораторные показатели активности ревматизма (Н. Б. Руденко и др. , 1984)

Показатель	Неактивная фаза	Активная фаза		
		I степень	II степень	III степень
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6-7	8-10	10-12	12 и >
Лейкоцитарная формула	без особенностей	без особенностей	маловыраженный нейтрофилез, моноцитоз	То же, но более заметно, эозинофилия
СОЭ, мм/ч	до 10	До 20	20-40	40 и выше
Фибриноген, г/л	до 4,0	4-5	5-6	7 и выше
Фибрин, мг/мл	11-14	11-14	16-21	23-28
Серомукоид, ед оптич.пл.	0,20	0,20-0,22	0,22-0,30	выше 30
Гексозы, г/л	0,8-1,0	1,0-1,2	1,2-1,8	выше 1,8
Сиаловые к-ты, ед. оптич. пл.	0,20	0,20-0,25	0,25-0,30	0,35-0,50
СРБ	–	– или +	++	+++ или ++++
α ₂ -глобулины, %	6-10	до 10	11,5-16	16-25
γ-глобулины, %	12-21	до 19	21-23	23-25
Титр АСЛ-О	1:160-1:250	1:250-1:300	1:300-1:600	1:600-1:600-1200
Титр АСГ	1:300	1:300	>1:300	>1:300
Титр АСК	1:300	1:300	> 1:300	> 1:300

Примечания: АСЛ-О – антистрептолизин О, АСГ – антигиалуронидаза и АСК – антистрептокиназа.

3. Обнаружение LE-клеток, ревматоидного фактора, антител к ДНК.

Шегрена синдром

ПЛО: как и при Шарпа синдроме.

Лабораторно:

- Умеренная анемия, лейкопения, рост СОЭ, гипергаммаглобулинемия, ↑ уровня общего белка, серомукоида, фибрина, сиаловых кислот, иммуноглобулинов IgM и IgG.
- Появление ревматоидного фактора в высоких титрах, изредка – волчаночных клеток, антител к выводным протокам экзокринных желез, к коллагену, гладким мышцам, щитовидной железе, снижение содержания Т- лимфоцитов, увеличение – В-лимфоцитов.

Болезни органов пищеварения**Алкогольные поражения печени**

ПЛО (идентичен для всех форм поражения):

- ОА крови, мочи и кала.
- Общий белок и фракции, трансаминазы, щелочная фосфатаза, γ-глутамилтрансфераза, альдолаза, билирубин, липопротеины, холестерол, протромбин, мочевая кислота, мочевины, тимоловая проба в крови.
- Исследование крови на HBsAg, HBeAg, HBcAg и антитела к ним. Иммунологическое исследование крови.
- Функциональные пробы печени.
- Пункционная биопсия печени.

Алкогольная гепатомегалия

Лабораторно: функциональные печеночные пробы не изменены, в пунктатах – гипертрофия гепатоцитов преимущественно в центре долек, незначительная жировая инфильтрация.

Алкогольная жировая печень (стеатоз печени)

Лабораторно:

- Функциональные пробы субнормальны.
- Уровень трансаминаз повышен не более чем в 2 раза, билирубин крови – 25-42 ммоль/л, гиперлипемия и небольшая активация γ-глутамилтрансферазы в сыворотке крови.
- Биоптат: не менее 50% гепатоцитов содержат крупные липидные вакуоли, оттесняющие ядро на периферию.

На фоне длительных запоев возможно появления неконъюгированной гипербилирубинемии, гиперфосфатаземии, гиперхолестеролемии. Редкая форма – синдром Циве (алкогольный стеатоз в сочетании с гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией, гипофосфатидемией и гемолитической желтухой). Желтуха проходит через 10-40 дней воздержания.

Хронический алкогольный гепатит

Лабораторно:

- Растет активность аминотрансфераз, уровень γ-глутамилтрансферазы увеличен в 3 и более раза, растет содержание IgA в крови.
- В биоптатах – алкогольный гиалин.

Острый алкогольный гепатит

Лабораторно:

- Нейтрофильный лейкоцитоз до (10-25)×10⁹/л с палочкоядерным сдвигом (до 20-30), СОЭ до 30-50 мм/ч, при наличии желтушности – изменения, характерные для обструкционной желтухи.
- В биоптатах – некрозы в центре долек.

Алкогольный цирроз печени

Лабораторно:

- Признаки анемии, тромбоцитемия, лейкопения.

2. ↓ уровня протромбина, факторов X, VII и IX, согласованность показателей общей свертывающей активности.
3. Гипербилирубинемия, азотемия, возможны признаки порфирии поздней кожной.

Гастрит хронический

ПЛО:

1. ОА крови, мочи и кала, исследование кала на скрытую кровь.
2. Билирубин, трансаминазы, щелочная фосфатаза, общий белок и фракции в крови.
3. Секреторная функция желудка: натошачовый и базальный объем секреции, кислотность с помощью пробных раздражителей, рН-метрия внутрижелудочковая, пепсин желудочного сока.

Лабораторные данные при различных формах:

1. С нормальной или повышенной кислотностью – базальная секреция HCl нормальна или повышена до 10 ммоль/ч максимальная гистаминовая – до 35 ммоль/ч.
2. С секреторной недостаточностью – базальная секреция соляной кислоты $\approx 0,8$, максимальная гистаминовая – до 10 ммоль/ч.
3. Гигантский гипертрофический гастрит (болезнь Менетрие) – базальная секреция соляной кислоты снижена, нормальна или повышена.
4. Антральный гастрит (ригидный) – желудочная секреция повышена.
5. Полипозный хронический гастрит – желудочная секреция снижена.
6. Эрозивный (геморрагический) гастрит – желудочная секреция нормальна или повышена.

Примечание: при формах 3-6 решающее диагностическое значение имеют результаты рентгеноскопии желудка, биопсии и фиброгастродуоденоскопии.

Гемохроматоз наследственный

ПЛО:

1. ОА крови, билирубин, трансаминазы, общий белок и фракции, глюкоза (при необходимости – и тест толерантности к глюкозе), калий, натрий, сывороточное железо, ферритин и степень его насыщения железом, гидрокортизон.
2. ОА мочи, глюкоза, уробилин, билирубин, суточная экскреция 17-ОКС и 17-КС.
3. HLA-типирование.

Лабораторно:

1. Признаки анемии (не у всех больных), рост СОЭ, сывороточного железа > 37 мкмоль/л, % насыщения трансферрина железом – $> 50\%$, – показателей АЛТ, γ -глобулинов, тимоловой пробы, глюкозы (или снижение толерантности к ней).
2. ↓ содержания в крови гидрокортизона, половых гормонов, 11-ОКС, 17-ОКС, натрия, хлоридов, суточной экскреции половых гормонов, 17-КС и 17-ОКС с мочой.

Гепатит хронический

ПЛО (для всех рассмотренных ниже типов):

1. ОА крови, мочи и кала.
2. В крови – общий белок и его фракции, трансаминазы, щелочная фосфатаза, γ -глутамилтранспептидаза, альдолаза, билирубин, липопротеины, холестерол, мочевины, протромбин, глюкоза, тимоловая проба.
3. Исследование крови на HBsAg, HBeAg, антитела к ним и к HBcAg.
4. Иммунологическое исследование крови.
5. Пункционная биопсия печени.

Хронический вирусный гепатит в стадии ремиссии (фаза интеграции вируса)

Лабораторно:

1. Умеренное увеличение СОЭ, – содержания билирубина в крови до 34-40 ммоль/л, АЛТ и АСТ – в 1,5 раза против нормы, γ -глобулинов – до 23%, тимоловой пробы – до 6-10 ед.

Хронический вирусный гепатит в стадии обострения (фаза репликации вируса)

Лабораторно:

1. Значительный рост СОЭ и признаки анемии.
2. ↑ содержания билирубина, до 50-80 и более ммоль на л, γ -глобулинов – до 30-50% и более, АСТ и АЛТ – в 5 и более раз, тимоловой пробы – до 20 ед., IgM и IgG в значительной степени; уровня альбуминов до 35% и ниже.

Аутоиммунный гепатит

Лабораторно:

1. Признаки анемии, стойкий рост СОЭ.
2. ↑ общего содержания белка, γ -глобулинов, АСТ и АЛТ (в 5-10 раз не менее), показателей тимоловой пробы (значительное), уровня сиаловых кислот, фибрина, серомукоида.
3. ↓ содержания альбумина и протромбина.
4. Обнаружение в крови антител к гладкой мускулатуре, ядрам гистиоцитов, митохондриям.

Первичный склерозирующий холангит

Лабораторно:

1. Признаки анемии, рост СОЭ, – содержания связанного билирубина, холестерина, щелочной фосфатазы, трансаминаз, γ -глутамилтранспептидазы, неэтерифицированных жирных кислот, общих липидов, желчных кислот, меди, γ - и β -глобулинов.
2. ↑ содержания в крови IgM, IgA и IgG, появление антител к компонентам митохондрий, ядер, тиреоглобулину, наличие ревматоидного фактора, ↓ количества Т-лимфоцитов, в том числе активированных, и Т-супрессоров, нарушение теста миграции лимфоцитов, угнетение реакции бластной трансформации Т-лимфоцитов на стимуляцию фитогемоагглютинином.

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы

ПЛО: ОА крови, мочи и кала, билирубин, железо, общий белок и фракции в крови, трансаминазы, альдолаза, хлориды.

Лабораторно: признаки гипохромной анемии, снижение содержания железа в крови, положительная реакция на скрытую кровь в кале.

Дискинезия желчевыводящих путей

ПЛО:

1. ОА крови, мочи и кала.
2. В крови билирубин, трансаминазы, щелочная фосфатаза, γ -глутамилтранспептидаза, альдолаза, общий белок и его фракции, серомукоид, фибрин, сиаловые кислоты.

Лабораторно: характерные изменения не обнаруживаются ни при гипер-, ни при гипокинетической формах.

Желчнокаменная болезнь

ПЛО: ОА крови и мочи, белки крови (общий и фракции), билирубин, щелочная фосфатаза, γ -глутамилтранспептидаза, дуоденальное зондирование.

Лабораторно: лейкоцитоз, $\uparrow$ СОЭ, уровня билирубина за счет конъюгированного, активности щелочной фосфатазы, и γ -глутамилтранспептидазы; билирубинурия; при закупорке общего желчного протока – отсутствуют все порции желчи, при закупорке пузырного – пузырная порция.

Колит гранулематозный

ПЛО: ОА крови, мочи и кала, копроцитограмма, исследование кала на скрытую кровь, общий белок крови и фракции, трансаминазы, альдолаза, серомукоид, глюкоза, кальций, натрий, калий, хлор, железо, фибрин, протромбин.

Лабораторно: признаки анемии, нейтрофильный лейкоцитоз, рост СОЭ; содержания альбумина, $\uparrow$ – α_2 - и γ -глобулинов, фибрина и серомукоида.

Колит хронический

ПЛО:

1. ОА крови, мочи и кала.
2. Копроцитограмма.

Лабораторно:

1. В период обострения возможны лейкоцитоз, рост СОЭ.
2. При *илеоцекальном синдроме* – кал не оформлен, запах резко кислый или прогорклого масла, цвет золотисто-желтый, много непереваренной клетчатки, в незначительном количестве не измененные мышечные волокна, расщепленный жир, лейкоциты; при *колодистальном синдроме* – кал не оформлен, много поверхностно лежащей слизи, лейкоцитов, клеток кишечного эпителия; при *дискинетическом синдроме* – гиперфрагментированный («овечий») кал, кусочки покрыты слизью, отсутствуют непереваренные кусочки пищи.

Колит язвенный неспецифический

ПЛО: ОА крови, мочи и кала, В крови – белок и фракции, трансаминазы, билирубин, сиаловые кислоты, серомукоид, фибрин.

Лабораторно:

1. Признаки анемии, лейкоцитоз со сдвигом влево, рост СОЭ.
2. $\downarrow$ содержания общего белка, альбуминов, – уровня γ -глобулинов, серомукоида, сиаловых кислот, фибрина, трансаминаз.
3. В кале – большое количество лейкоцитов, эритроцитов, слизи.

Кома печеночная

ПЛО:

1. ОА крови, мочи, тромбоциты.
2. В крови – билирубин, общий белок и фракции, трансаминазы, щелочная фосфатаза, альдолаза, креатинин, мочевины, глюкоза, калий, натрий, хлориды, протромбин.
3. Коагулограмма.

Лабораторно:

1. Признаки анемии, лейкоцитоз со сдвигом влево, тромбоцитопения.
2. $\downarrow$ СОЭ, содержания общего белка, альбуминов, протромбина; - содержания билирубина, активности щелочной фосфатазы, трансаминаз, креатинина; метаболический ацидоз.
4. Протеинурия, цилиндрурия, микрогематурия.

Коновалова-Вильсона болезнь

ПЛО:

1. ОА крови, мочи, экскреция с мочой меди и аминокислот.
2. Общий белок и его фракции, билирубин, трансаминазы, церулоплазмин, медь, не связанная с церулоплазмином.
3. Пункционная биопсия печени.

Лабораторно:

1. В крови – $\uparrow$ СОЭ, активности АЛТ, щелочной фосфатазы, билирубина, γ -глобулинов и меди, не связанной с церулоплазмином (до 350 ± 100 мг/л).
2. В моче – протеинурия, аминоацидурия, увеличение экскреции меди (> 100 мкг/24 ч).

Крона болезнь

ПЛО:

1. ОА крови, мочи и кала.
2. Копроцитограмма.
3. В крови – общий белок и его фракции, кальций, калий, натрий, хлориды, протромбин.

Лабораторно:

1. Признаки анемии, нейтрофильный лейкоцитоз, - СОЭ, α_2 - и γ -глобулинов, содержания альбуминов, кальция, калия, хлоридов, протромбина.
2. В кале – стеаторея, эритроциты и слизь.

Панкреатит хронический

ПЛО: ОА крови, мочи и кала; в крови – белок и его фракции, билирубин, трансаминазы, альдолаза, щелочная фосфатаза, γ -глутамилтранспептидаза, α -амилаза, липаза, трипсин, сиаловые кислоты, фибрин, серо-

мукоид, глюкоза; в моче – α -амилаза; в дуоденальной жидкости – α -амилаза, липаза, трипсин и бикарбонатная щелочность до и после введения соляной кислоты в 12-перстную кишку; прозериновый тест, копроцитограмма.

Лабораторно:

1. Лейкоцитоз со сдвигом влево при обострении, рост СОЭ.
2. В моче – билирубин, отсутствие уробилина при псевдотуморозном (желтушном) варианте, рост амилазы при обострении, снижение – при склерозирующем варианте с нарушением функции экзопанкреас.
3. В крови – активности α -амилазы, липазы, трипсина, уровня γ -глобулинов, сиаловых кислот, серомукоида и конъюгированного билирубина при желтушной форме, глюкозы – при нарушении инкреторной функции, т. е. при склерозирующей форме; при длительном течении последней – гипоальбуминемия.
4. В дуоденальном содержимом (порция до введения 30 мл 0,5% раствора соляной кислоты и 6 порций – каждые 10 мин после введения) – выраженное снижение концентрации липазы, α -амилазы и трипсина, а также бикарбонатной щелочности во всех порциях (в норме – с 3-4-й $\uparrow$) в случае внешнесекреторной недостаточности. Уровень α -амилазы мочи в прозериновой пробе (определение до и каждые 0,5 ч после введения 1 мл 0,06% раствора прозерина – до 2-х часов) растет более чем в 2 раза и через 2 ч к норме не приходит. При обострении рецидивирующей формы исходное содержание амилазы в моче выше нормы и через 2 ч становится еще большим. При склерозирующей форме исходный уровень амилазы ниже нормы и не повышается после введения прозерина.
5. Толерантность к глюкозе снижена при длительном течении заболевания (особенно при склерозирующем варианте).
6. Копроцитограмма – мазеподобная консистенция, непереваренная клетчатка, креаторея, амилорея.

Синдром мальабсорбции

ПЛО:

1. ОА крови, мочи и кала.
2. В крови – белок и его фракции, трансаминазы, альдолаза, билирубин, холестерол, железо, кальций, натрий, калий, хлориды; исследование всасывательной способности кишечника (йодкалиевая проба), определение в кишечном соке щелочной фосфатазы и энтерокиназы.
3. Копроцитограмма.
4. Проба на толерантность к глюкозе.

Лабораторно:

1. Кровь – признаки анемии, содержания общего белка, альбумина, холестерина, железа, кальция, натрия, хлоридов, глюкозы.

2. В пробе на толерантность – плоская гликемическая кривая.
3. Снижение йодвсасывающей функции кишечника (по данным йодкалиевой пробы).
4. Копроцитограмма – стеаторея, креаторея, при бродильной диспепсии – пузырьки газа, кислая реакция, при гнилостной – щелочная реакция.
5. Снижение содержания энтерокиназы в тонком кишечнике.

Холангит острый

ПЛО (независимо от формы и стадии):

1. ОА крови, кала, мочи.
2. В крови – общий белок и его фракции, сиаловые кислоты, фибрин, серомукоид, билирубин, мочевины, креатинин, трансаминазы, альдолаза, щелочная фосфатаза, γ -глутамилтранспептидаза.
3. В моче – желчные пигменты.

Лабораторно:

1. Умеренный или высокий лейкоцитоз – до $1,5 \times 10^9/\text{л}$ и более со сдвигом влево, токсическая зернистость, нейтрофилез, рост СОЭ.
2. В крови – содержания билирубина (за счет конъюгированного), α_2 - и γ -глобулинов, γ -глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, трансаминаз, сиаловых кислот, фибрина, серомукоида.
3. В моче – протеинурия, цилиндрурия, билируинурия.

Холангит хронический

ПЛО и лабораторные данные – см. острый холангит.

Холангит первичный склерозирующий

ПЛО: как и при остром холангите.

Лабораторно:

1. Признаки анемии, лейкоцитоз, рост СОЭ.
2. В крови – $\uparrow$ активности щелочной фосфатазы, АЛТ, содержания билирубина (преимущественно конъюгированного).
3. В моче – положительная реакция на билирубин.

Холецистит хронический калькулезный

ПЛО: ОА крови, мочи, кала; в крови – белок и фракции, билирубин, трансаминазы, щелочная фосфатаза, γ -глутамилтранспептидаза, сиаловые кислоты, фибрин, серомукоид, гаптоглобин; в моче – желчные пигменты; фракционное хроматографическое дуоденальное зондирование.

Лабораторно:

1. Лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом – СОЭ.
2. В крови – $\uparrow$ содержания билирубина, α_2 - и γ -глобулинов, серомукоида, сиаловых кислот, фибрина, трансаминаз, щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы.
3. В моче – положительная реакция на билирубин.
4. $\uparrow$ удельного веса желчи и активности перекисного окисления липидов, снижение холатохолестеринового коэффициента, снижение содержания холевой и уве-

личение литохолевой желчных кислот, много кристаллов билирубина, билирубината кальция, лейкоцитов, мелкого цилиндрического и широкого эпителия.

Холецистит хронический некалькулезный

ПЛО: как при холецистите хроническом калькулезном.

Лабораторно:

1. В период обострения – лейкоцитоз со сдвигом влево, ↑ СОЭ, содержания сиаловых кислот, серомукоида, фибрина, гаптоглобина, возможно и билирубина, активности трансаминаз, щелочной фосфатазы, γ-глутамилтранспептидазы.
2. В пузырной желчи (порция В дуоденального зондирования) – кислая реакция, снижение удельного веса, хлопья слизи, много лейкоцитов, мелкого цилиндрического и широкого эпителия, кристаллов жирных кислот, сиаловых кислот, рост активности аминотрансфераз, снижение содержания билирубина, холевой кислоты.

Цирроз печени

ПЛО:

1. ОА крови, мочи.
2. В крови – белок общий и фракции, аминотрансферазы, щелочная фосфатаза, протромбин, билирубин, холестерол, тимоловая и сулемовая пробы.

Начальная стадия

Лабораторно: без заметного изменения показателей.

Развернутая стадия

Лабораторно:

1. Умеренные признаки анемии, лейкопении, тромбоцитопении, рост СОЭ.
2. ↑ содержания билирубина в 2,5 раза, активности АЛТ – в 5 раз, показателей тимоловой пробы – до 10 ед., сулемовой – до 1,4 мл, ↓ содержания альбуминов.

Стадия выраженной паренхиматозной и портальной декомпенсации

Лабораторно:

1. Анемия, лейкопения, тромбоцитопения, рост СОЭ, ↓ содержания альбуминов (<30 г/л), общего белка (<65 г/л), протромбина (<60%), холестерола (< 2,9 ммоль/л), ↑ уровня билирубина в 3 и более раз, активности АЛТ в 5 раз, показателя тимоловой пробы – до 10 ед.

Цирроз печени первичный билиарный

ПЛО: как при хроническом гепатите.

Лабораторно:

1. Признаки анемии, рост СОЭ.
2. ↑ содержания γ- и β-глобулинов, билирубина конъюгированного, холестерола, β-липопротеинов, общих липидов, неэстерифицированных жирных кислот, желчных кислот (особенно литохолевой), меди, трансаминаз, активности трансаминаз, γ-глутамилтранспептидазы, IgG, IgA.

3. Появление аутоантител к компонентам митохондрий, ядер, тиреоглобулину, присутствие ревматоидного фактора, снижение количества Т-лимфоцитов (в том числе активированных) и Т-супрессоров, нарушение теста миграции лимфоцитов, угнетение реакции бластной трансформации Т-лимфоцитов на стимуляцию фитогемагглютинином.

Эзофагит хронический

ПЛО:

1. ОА крови, мочи и кала на (скрытую кровь).
2. В крови – содержание железа.
3. Исследование желудочной секреции.

Лабораторно: характерных изменений нет, лишь при эрозивных формах возможна гипохромная анемия.

Энтерит хронический

ПЛО: см. Синдром мальабсорбции.

Лабораторно:

1. Признаки анемии при тяжелом течении.
2. В крови ↓ содержания общего белка, кальция, натрия, хлоридов, железа.
3. Копроцитограмма – полифекалия, цвет светло-желтый или зеленовато-желтый, кусочки непереваренной пищи, слизь, стеаторея, креаторея, амилорея, пузырьки газа, кислая реакция (при бродильной диспепсии).
4. Снижение активности щелочной фосфатазы и энтерокиназы в кишечном соке.

Энтеропатия глютенная

ПЛО:

1. ОА крови, мочи и кала.
2. Содержание общего белка и фракций, железа.
4. Копроцитограмма.
5. Аминопептидаза кишечного сока.

Лабораторно:

1. Анемия, содержания белка, кальция и железа в крови, содержания аминопептидазы – в кишечном соке.
2. Копроцитограмма – стеаторея, кусочки непереваренной пищи.

Язвенная болезнь

ПЛО: см. Гастрит хронический.

Лабораторно:

1. Эритроцитоз, рост содержания Нб, замедление СОЭ.
2. Скрытая кровь в кале. Изменения других показателей нехарактерны.

Болезни почек

Амилоидоз почек

ПЛО:

1. ОА крови, мочи и кала.
2. В крови – общий белок и его фракции, креатинин, мочевины, серомукоид, сиаловые кислоты, фибрин, СРБ.

3. Проба по Зимницкому, Нечипоренко, проба Реберга-Тареева (определение клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции по эндогенному креатинину), палочка Коха, проба с метиленовой синью (1 мл 1% раствор метиленовой сини п/к, затем каждый час в течение 5-6 ч собирать пробы мочи, сравнивая с окраской до пробы – в норме все порции мочи окрашены в синий цвет, интенсивнее – 1-я и 2-я), при амилоидозе – обычная окраска мочи всех порций.
4. Биопсия слизистой десны, прямой кишки – исследование на амилоидоз.

Лабораторно:

1. Начальная стадия – СОЭ, содержания α_2 - и β -глобулинов; периодическая протеинурия, усиливающаяся после физической нагрузки или простудного заболевания.
2. Протеинурическая стадия – то же + эритроцитурия, стабильная протеинурия (не более 1-3 г/л), цилиндрурия.
3. Нефротическая стадия – (см. Нефротический синдром).
4. Терминальная стадия – (см. Почечная недостаточность хроническая).

Гломерулонефрит быстро прогрессирующий

ПЛО:

1. ОА крови, мочи и кала.
2. Анализ мочи по Зимницкому, Нечипоренко. Проба Реберга-Тареева. В крови – общий белок и его фракции, креатинин, мочевины, холестерол, сиаловые кислоты, серомукоид, фибрин.

Лабораторно:

1. Признаки анемии, гиперлейкоцитоз со сдвигом влево, $\uparrow$ СОЭ, γ -глобулинов, креатинина, мочевины, сиаловых кислот, серомукоид, фибрина и холестерина, $\downarrow$ – уровня альбуминов.
2. Протеинурия, микрогематурия, цилиндрурия, изогипостенурия, снижение клубочковой фильтрации.
Н. В. Появление на 4-6-й неделе острого нефрита изостенурии и признаков нефротического синдрома, рост уровня креатинина, мочевины и холестерина (на фоне артериальной гипертензии) – указание на быстро прогрессирующий нефрит.

Гломерулонефрит острый

ПЛО:

1. ОА крови, мочи и кала.
2. Ежедневно – суточный диурез и объем принятой жидкости, исследование мочи по Зимницкому, Нечипоренко, проба Реберга-Тареева.
3. В крови – мочевины, креатинин, общий белок и его фракции, холестерол, липопротеины, сиаловые кислоты, фибрин, серомукоид.

Лабораторно:

1. Лейкоцитоз, – СОЭ, содержания в крови общего белка, α_2 - и γ -глобулинов, сиаловых кислот, фибрина,

серомукоид; в случае присоединения явлений почечной недостаточности возможно повышение уровня креатинина, мочевины.

2. Моча красноватого цвета или цвета «мясных помоев», микрогематурия (реже – макрогематурия), появление цилиндров гиалиновых, зернистых, эритроцитарных, протеинурия, снижение клубочковой фильтрации.

Гломерулонефрит хронический

ПЛО: как и при гломерулонефрите остром.

Лабораторно:

1. Латентная форма – диспротеинемия (гипоальбуминемия и гиперглобулинемия за счет α_2 - и β -глобулинов), достаточный удельный вес мочи, микрогематурия и небольшая цилиндрурия, в моче – тонкие переплетающиеся нити фибрина.
2. Нефротическая форма – анемия, рост СОЭ, гипопропротеинемия, гипоальбуминемия, гиперглобулинемия (α_2 - и β -глобулины), массивная протеинурия (>3 г белка/24 ч), микрогематурия, цилиндрурия.
3. Гипертоническая форма – протеинурия и гематурия невелики, снижение плотности мочи, ранее снижение клубочковой фильтрации.
4. Гематурическая форма – преобладает макрогематурия или достаточно выраженная упорная микрогематурия, протеинурия незначительна.
5. Смешанная форма – сочетает изменения, характерные для гипертонической и нефротической форм.
Обострение любой из форм – $\uparrow$ СОЭ, уровень α_2 - и β -глобулинов, сиаловых кислот, фибрина и серомукоид.
С развитием хронической почечной недостаточности при любой форме – анемия, снижение плотности мочи, рост в крови уровня креатинина и мочевины.

Острый интерстициальный нефрит

ПЛО:

1. ОА крови, мочи и кала.
2. Проба по Зимницкому, Нечипоренко, Ребергу-Тарееву.
3. В крови – общий белок и его фракции, мочевины, креатинин, серомукоид, сиаловые кислоты, фибрин, СРБ.

Лабораторно:

1. Умеренный лейкоцитоз с умеренным сдвигом влево, эозинофилия, $\uparrow$ СОЭ, содержания α_2 - и β -глобулинов, креатинина, мочевины.
2. Протеинурия не $> 1-3$ г/24 ч, микрогематурия (до 10-30 эритроцитов в поле зрения), лейкоцитурия (до 10-15, 30-50 клеток в поле зрения), небольшая цилиндрурия, снижение плотности мочи.

Хронический интерстициальный нефрит

ПЛО: как и при остром интерстициальном нефрите.

Лабораторно:

1. Признаки анемии, рост СОЭ.
2. В крови – $\uparrow$ содержания креатинина, мочевины.
3. Полиурия, изостенурия, протеинурия (до 1-3 г/24 ч), микрогематурия, небольшая лейкоцитурия.

Нефроангиосклероз

ПЛО: как при гломерулонефрите остром.

Лабораторно: те же изменения, что и при хроническом интерстициальном нефрите с различиями, зависящими от стадии.

I стадия (латентная) – повышенный натрийурез, снижены почечный кровоток и клубочковая фильтрация.

II стадия (протеинурическая) – ночная поллакиурия, малая протеинурия 90,5-1 г/24 ч), микрогематурия, снижение концентрационной способности почек, цилиндрурия (гиалиновые и зернистые).

III стадия (азотемическая) – признаки хронической почечной недостаточности, гипо- и изостенурия, рост в крови концентрации мочевины и креатинина.

Пиелонефрит хронический

ПЛО:

1. ОА крови, мочи и кала.
2. Анализ мочи по Зимницкому и Нечипоренко; проба Реберга-Тареева.
3. В крови – мочевины, креатин, билирубин, общий белок и его фракции, сиаловые кислоты, фибрин, серомукоид, СРБ, трансаминазы, альдолаза.

Лабораторно:

1. Признаки анемии, лейкоцитоз со сдвигом влево, токсическая зернистость нейтрофилов (при значительном обострении), рост СОЭ.
2. ↑ содержания сиаловых кислот, фибрина, серомукоида, α_2 - и γ -глобулинов, креатинина, мочевины, появление СРБ.
3. Щелочная реакция и мутность мочи, снижение плотности, умеренная протеинурия, микрогематурия, выраженная лейкоцитурия, преобладание лейкоцитурии над эритроцитурией (по Нечипоренко), снижение плотности в порциях мочи в течение суток.

Почечная недостаточность острая

ПЛО:

1. ОА крови, мочи.
2. В крови – общий белок и его фракции, мочевины, креатин, билирубин, калий, кальций, натрий, хлориды, кислотно-щелочное состояние, трансаминазы, альдолаза.
3. Суточный диурез и объем выпитой жидкости, анализ мочи по Зимницкому, Нечипоренко.

Лабораторно:

1. Начальная стадия – снижение диуреза (400-600 мл/сут).
2. Олигоанурическая стадия:
 - признаки гипохромной анемии, гиперлейкоцитоз с преобладанием нейтрофилеза, тромбоцитопения;
 - в крови – ↑ уровня калия, магния, фосфатов, сульфатов, мочевины, креатина, содержания натрия, кальция, хлоридов; метаболический ацидоз;
 - плотность мочи снижена, в моче много эритроцитов, клеток почечного эпителия, протеинурия, цилиндрурия.
3. Стадия восстановления диуреза – увеличение диуреза до 3-4 л за 24 ч, ослабление признаков олигоа-

нурической стадии, плотность мочи остается низкой (1,01-1,012 кг/л), высокая протеинурия, в моче много эритроцитов, цилиндров, эпителиальных клеток; уровень мочевины и креатинина в крови еще повышен, возможно развитие гипокалиемии, гипонатриемии, гипомagneзиемии и общей дегидратации.

4. Стадия анатомического и функционального выздоровления – содержание креатинина, мочевины и электролитов в крови постепенно нормализуется, постепенно восстанавливается функция почек, нормализуется анализ мочи.

Почечная недостаточность хроническая

ПЛО: как и при почечной недостаточности острой.

Лабораторно:

1. Латентная стадия. Диурез – норма, проба Зимницкого – норма, клубочковая фильтрация по креатинину – 45-60 мл/мин, осмолярность мочи – 450-500 мосмоль/л; в крови – Hb > 100 г/л, мочевины – до 8,8 ммоль/л, креатинин – до 0,18 ммоль/л, электролиты – в пределах нормы, метаболический ацидоз отсутствует.
2. Компенсированная стадия. Диурез – легкая полиурия, проба Зимницкого – разница между минимальной и максимальной плотностью < 8, клубочковая фильтрация по креатинину – 30-40 мл/мин, осмолярность мочи – до 400 мосмоль/л; в крови – Hb – 83-100 г/л, мочевины – до 8,8-10 ммоль/л, креатинин – до 0,2-0,28 ммоль/л, электролиты – гипонатриемия редко, метаболический ацидоз отсутствует.
3. Интермиттирующая стадия. Диурез – выраженная полиурия, проба Зимницкого – гипоизостенурия, клубочковая фильтрация по креатинину – 20-30 мл/мин, осмолярность мочи – < 250 мосмоль/л; в крови – Hb от 67 до 83 г/л, мочевины – 10,1-19,0 ммоль/л, креатинин – 0,3-0,6 ммоль/л, электролиты – часто гипонатриемия, гипокальциемия, умеренный метаболический ацидоз.
4. Терминальная стадия:

I период – водовыделительная функция почек сохранена, клиренс снижен до 10-15 мл/мин, азотемия – 71-107 ммоль/л (тенденция к росту), ацидоз умеренный, водно-электролитных нарушений нет.

IIА период – олиго-, анурия, задержка жидкости, дисэлектролитемия, гиперазотемия, ацидоз.

IIБ период – лабораторные данные те же, что и при IIА периоде (нарастает сердечная недостаточность).

III период – тяжелая уремия, гиперазотемия (285 ммоль/л и более), дисэлектролитемия, декомпенсированный ацидоз.

Нефротический синдром. Причинами первичного нефротического синдрома могут служить гломерулонефриты, интоксикации, врожденный нефроз, липоидный нефроз, мембранозная нефропатия, первичный амилоидоз.

Вторичный нефротический синдром обусловлен многими заболеваниями: коллагенозами, затяжным

септическим эндокардитом, туберкулезом, сифилисом, гепатитом, реже – лимфогранулематозом, нефропатией беременных.

Лабораторно: массивная протеинурия (от 3 до 30 г в сутки), гипоальбуминемия, диспротеинемия, гиперлипидемия, липидурия.

Болезни органов дыхания

Альвеолит аллергический экзогенный

ПЛО:

1. ОА крови, мочи; в крови – общий белок и его фракции, сиаловые кислоты, серомукоид, фибрин.
2. Иммунологическое исследование крови: В- и Т-лимфоциты, иммуноглобулины, реакция бласттрансформации лейкоцитов с предполагаемым антигеном, определение антител к нему.

Лабораторно:

1. Умеренный лейкоцитоз, эозинофилия, рост СОЭ.
2. ↑ уровня – γ-глобулинов, сиаловых кислот, фибрина, серомукоида.
3. Высокие титры преципитирующих антител к предполагаемому антигену, положительная реакция бласттрансформации лейкоцитов с антигеном.

Альвеолит фиброзирующий идиопатический

ПЛО:

1. ОА крови и мочи, в крови – общий белок и его фракции, сиаловые кислоты, серомукоид, фибрин, гаптоглобин.
2. Иммунологическое исследование крови (В- и Т-лимфоциты, субпопуляция Т-лимфоцитов), реакция бласттрансформации лейкоцитов с фитогемагглютинином, иммуноглобулины. То же – в лаважной жидкости (дополнительно – макрофаги).

Лабораторно:

1. Лейкоцитоз со сдвигом влево, рост СОЭ.
2. В крови – ↑ содержания α₂- и γ-глобулинов, сиаловых кислот, фибрина, серомукоида, гаптоглобина.
3. ↑ в крови уровня IgG, IgA реже – IgM, появление ревматоидного фактора, антиядерных и антилегочных антител.
4. В лаважной жидкости, полученной при бронхоскопии, повышено количество нейтрофилов, макрофагов с необычными включениями, иммуноглобулинов.

Альвеолит фиброзирующий токсический

ПЛО: как и при альвеолите фиброзирующем идиопатическом.

Лабораторно: такие же сдвиги, как при идиопатическом альвеолите с той разницей, что показатели иммунного статуса не изменены.

Астма бронхиальная

ПЛО:

1. ОА крови, мочи, кала.
2. В крови – общий белок и его фракции, гаптоглобин, серомукоид, фибрин и сиаловые кислоты.

3. В- и Т-лимфоциты и субпопуляции Т-лимфоцитов.
4. ОА мокроты – клеточный состав, кристаллы Шарко-Лейдена, спирали Куршмана, атипичные клетки, бациллы Коха.
5. Во внеприступном периоде – постановка проб с аллергенами и (при наличии показаний) провокационных проб.

Лабораторно (данные сходны для предастмы и в период приступа бронхиальной астмы):

1. Эозинофилия, умеренный рост СОЭ.
2. В крови – ↑ уровня сиаловых кислот, серомукоида, фибрина, гаптоглобина, возможно также α₂- и γ-глобулинов.
3. ↑ в крови количества иммуноглобулинов, числа и активности Т-супрессоров (особенно при атопической бронхиальной астме).
4. В мокроте – много эозинофилов, кристаллы Шарко-Лейдена, иногда – спирали Куршмана, при инфекционно-зависимой бронхиальной астме – много нейтрофильных лейкоцитов; реже – «тельца Креолы» (округлые образования из эпителиальных клеток).

Лабораторные сдвиги при различных клинко-патогенетических вариантах бронхиальной астмы.

Экзогенная:

1. Положительные кожные пробы с определенными аллергенами, положительные провокационные пробы (назальные, конъюнктивальные, ингаляционные – проводятся по строгим показаниям!) на определенные аллергены.
2. ↑ уровень в крови IgE.
3. Содержание в мокроте эозинофилов, положительный базофильный тест Шелли (морфологические изменения базофилов при взаимодействии сывотки крови больного и специфического антигена), положительная реакция альтерации нейтрофилов больного с аллергеном, повышенный гликогенолиз в лимфоцитах под влиянием адреналина в присутствии аллергена.

Эндогенная:

1. Лейкоцитоз, рост СОЭ, появление СРБ.
2. ↑ в крови содержания сиаловых кислот, серомукоида, гаптоглобина, α₂- и γ-глобулинов, высокие титры антибактериальных и антивирусных антител в крови.
3. Мокрота слизисто-гнойная с преобладанием в мазке нейтрофильных лейкоцитов; наличие патогенных бактерий в диагностическом титре.

Астматический статус

ПЛО:

1. ОА крови и мочи.
2. В крови – общий белок и его фракции, серомукоид, фибрин, сиаловые кислоты, мочевины, креатинин, калий, натрий, хлориды, коагулограмма.
3. Кислотно-щелочное состояние, газовый состав крови.

Лабораторно:

I стадия (стадия относительной компенсации, сформировавшейся резистентности к симпатомиметикам).

1. В крови – полицитемия, ↑ уровня α_2 - и γ -глобулинов, фибрина, серомукоида, сиаловых кислот.
2. Умеренная артериальная гипоксемия (pO_2 от 60 до 70 мм рт. ст.), нормокапния (pCO_2 от 35 до 45 мм рт. ст.)

II стадия (стадия декомпенсации, «немного легкого», прогрессирующих вентиляционных нарушений).

1. В крови – то же, что и при I стадии.
2. Выраженная артериальная гипоксемия (pO_2 от 50 до 60 мм рт. ст.), гиперкапния (pCO_2 до 50-70 и выше мм рт. ст.).

3. Респираторный ацидоз.

III стадия (гиперкапническая кома).

1. В крови – то же, что и при I стадии + значительное увеличение гематокрита.
2. Тяжелая артериальная гипоксемия (pO_2 от 40 до 55 мм рт. ст.) и резко выраженная гиперкапния (pCO_2 от 80 до 90 мм рт. ст.).
3. Метаболический ацидоз.

Болезнь бронхоэктатическая

ПЛО:

1. ОА крови, мочи.
2. В крови – общий белок и его фракции, серомукоид, сиаловые кислоты, фибрин, гаптоглобин, мочевины.
3. ОА мокроты, бациллы Коха, эластические волокна, атипичные клетки.

Лабораторно:

1. Признаки анемии, лейкоцитоз со сдвигом влево, рост СОЭ.
2. В крови – ↑ содержания α_2 - и γ -глобулинов, сиаловых кислот, фибрина, серомукоида, гаптоглобина (в фазе обострения); ↓ содержания альбуминов.
3. Мокрота гнойная, при отстаивании – два или три слоя, много нейтрофилов, эластических волокон, возможны эритроциты.
4. Протеинурия.

Бронхит хронический

ПЛО:

1. ОА крови, мочи, мокроты.
2. В крови – общий белок и его фракции, серомукоид, сиаловые кислоты, фибрин, гаптоглобин, В- и Т-лимфоциты, их субпопуляции, иммуноглобулины.
3. Мокрота – цитологический состав, бациллы Коха, атипичные клетки, флора и чувствительность к антибиотикам, спирали Куршмана.
4. При выраженной дыхательной недостаточности – показатели кислотно-щелочного состояния.

Лабораторно:

1. При обострении гнойного бронхита – умеренный рост СОЭ, лейкоцитоз со сдвигом влево.
2. В крови – ↑ содержания сиаловых кислот, фибрина, серомукоида, α_2 - и γ -глобулинов (редко) и появление СРБ.

3. Мокрота – слизисто-гнойная, желтовато-зеленого цвета, слизисто-гнойные пробки, при обструктивном бронхите – слепки бронхов, много нейтрофилов. При обструктивном – утренняя мокрота со щелочной реакцией, суточная – нейтральная или кислая, вязкость повышена, эластичность снижена. При обструктивном бронхите – спирали Куршмана.

4. Возможно снижение в крови количества Т-лимфоцитов, в том числе – Т-супрессоров.

Гемосидероз идиопатический

ПЛО:

1. ОА крови, мочи, мокроты.
2. В крови – белок общий и его фракции, билирубин, железо, сиаловые кислоты, серомукоид.
3. Мокрота – исследование на сидерофаги.

Лабораторно:

1. Признаки анемии, анизо- и пойкилоцитоз, ретикулоцитоз, при обострении – лейкоцитоз со сдвигом влево, рост СОЭ.
2. В крови – ↑ уровня неконъюгированного билирубина, сывороточного железа.
3. Мокрота – обнаруживаются сидерофаги.

Абсцесс легкого

ПЛО:

1. ОА крови, мочи, кала.
2. В крови – общий белок и фракции, сиаловые кислоты, серомукоид, гаптоглобин, аминотрансферазы.
3. Мокрота – эластические волокна, атипичные клетки, гематоидин, жирные кислоты.

Лабораторно:

1. Лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг, токсическая зернистость нейтрофилов, значительный рост СОЭ (после прорыва в бронх при хорошем дренировании эти изменения уменьшаются). При хроническом течении нарастают признаки анемии, растет СОЭ.
2. В крови – ↑ содержания сиаловых кислот, серомукоида, фибрина, гаптоглобина, α_2 - и γ -глобулинов, а при хроническом течении – гипоальбуминемия.
3. Мокрота – гнойная с неприятным запахом, при отстаивании разделяется на два слоя, при микроскопии – много лейкоцитов, эластических волокон, имеются кристаллы гематоидина и жирных кислот.

Гангрена легкого

ПЛО:

1. ОА крови, мочи.
2. В крови – общий белок и его фракции, серомукоид, фибрин, сиаловые кислоты, гаптоглобин, билирубин, мочевины, трансаминазы, альдолаза.
3. ОА мокроты, эластические волокна, атипичные клетки.

Лабораторно:

1. Признаки анемии, лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг, токсическая зернистость нейтрофилов, высокая СОЭ.
2. В крови – уровня альбуминов, ↑ содержания сиаловых кислот, фибрина, серомукоида, гаптоглобина, α_2 - и γ -глобулинов, трансаминаз.
3. Мокрота – цвет грязно-серый, при отстаивании – три слоя (верхний – жидкий, пенистый, беловатый; средний – серозный; нижний – из гнояного детрита и обрывков расплавляющейся легочной ткани); определяются эластические волокна, много нейтрофилов.

Легочное сердце

Острое легочное сердце (Тромбоэмболия легочной артерии).

Лабораторно:

1. Нейтрофильный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, лимфопения, эозинопения, относительный моноцитоз, рост СОЭ.
2. ↑ активности ЛДГ (преимущественно за счет ЛДГ₃), билирубина, серомукоида, фибрина.
3. Небольшая протеинурия.

Хроническое легочное сердце.

Лабораторно: эритроцитоз, замедление СОЭ, ↑ содержания α_2 - и γ -глобулинов, фибрина, серомукоида, сиаловых кислот.

Плеврит**ПЛО:**

1. ОА крови, мочи.
2. В крови – белок и его фракции, серомукоид, фибрин, сиаловые кислоты.
3. Плевральная жидкость – удельный вес, количество белка, проба Ривальта, цитологическое исследование осадка, атипичные клетки, волчаночные клетки.

Лабораторно:

1. Признаки анемии, лейкоцитоз, токсическая зернистость нейтрофилов, рост СОЭ.
2. В крови – ↑ содержания сиаловых кислот, фибрина, серомукоида, α_2 - и γ -глобулинов.
3. В плевральной жидкости – белок > 3%; относительная плотность > 1,018; активность ЛДГ > 1,6 ммоль/(л. ч); положительная проба Ривальта; осадок соломенно-желтый (при эмпиеме – гной), преобладают нейтрофилы.

Пневмония**ПЛО:**

1. ОА крови, мочи.
2. В крови – общий белок и его фракции, фибрин, сиаловые кислоты, коагулограмма, серомукоид, гаптоглобин, СРБ, ЛДГ.
3. Иммуноглобулины, Т- и В-лимфоциты, субпопуляции Т-лимфоцитов, компоненты комплемента.
4. Газовый состав крови.

1. Крупозная пневмония.**Лабораторно:**

1. Нейтрофильный лейкоцитоз, сдвиг влево вплоть до миелоцитов, токсическая зернистость нейтрофилов, лимфопения, эозинопения, рост СОЭ.
2. В крови – ↑ содержания α_2 - и γ -глобулинов, сиаловых кислот, серомукоида, фибрина, ЛДГ (особенно ЛДГ₃), умеренно выраженные признаки ДВС-синдрома.
3. Микрогематурия, протеинурия.
4. Газовый состав крови – ↓ рО₂ (гипоксемия).

2. Очаговая пневмония.**Лабораторно:**

1. Умеренный лейкоцитоз, при вирусной – нередко лейкопения, палочкоядерный сдвиг, рост СОЭ.
2. ↑ уровня α_2 - и γ -глобулинов, сиаловых кислот, фибрина и серомукоида, появление РСБ.

Пневмосклероз

ПЛО и лабораторные данные – см. Бронхит хронический.

Пневмоторакс

ПЛО: ОА крови и мочи.

Лабораторно: лабораторные данные неинформативны.

Пороки развития легких

Лабораторные данные неинформативны.

Саркоидоз легких**ПЛО:**

1. ОА крови, мочи.
2. В крови – белок общий и его фракции, сиаловые кислоты, серомукоид, гаптоглобин, фибрин, В- и Т-лимфоциты, иммуноглобулины, проба Квейма.

Лабораторно:

1. Абсолютная лимфопения, моноцитоз, умеренная эозинофилия, рост СОЭ.
2. ↑ содержания γ -глобулинов, В-лимфоцитов и IgG и IgM, ↓ содержания гаптоглобина, Т-лимфоцитов. Положительная проба Квейма (реакция на внутрикожное введение суспензии саркоидной ткани).

Синдром апное во время сна

Лабораторные сдвиги определяются основным заболеванием и не носят специфического характера.

Эмфизема легких**ПЛО:**

1. ОА крови, мочи.
2. В крови – общий белок и его фракции, сиаловые кислоты, фибрин, серомукоид.
3. Мокрота – общий анализ, бациллы Коха, атипичные клетки.

Лабораторно: эритроцитоз (при выраженной дыхательной недостаточности), ↑ содержания Hb.

Обозначения: Н. — норма, ↑ — повышение или увеличение, ↓ — снижение или уменьшение;

Адренокортикотропный гормон (АКТГ): Н. — в 8-10 ч — 25-100 нг/л, в 18 ч — ниже 50, в 24 ч — 111 нг/л сыворотки.

↑ при адиссоновой болезни, болезни Иценко-Кушинга, врожденной гиперплазии надпочечников, эктопической продукции гормона, стресс-синдроме, введении метапирона или лизин-вазопрессина.

↓ при вторичной недостаточности надпочечников, автономной опухоли надпочечников; гексаметазонтерапии, гипофизэктомии.

Азот: Н. В плазме крови: общий азот — 0,87 моль/л, небелковый — 14,3 ммоль/л, белков — 0,86 моль/л, остаточный — 7,1, мочевины — 7,1, аминокислот — 3,6, мочевой кислоты — 0,71, креатинина — 0,36, креатина — 0,14, аммиака — 0,07. В моче: азот общий — 1,14 моль/24 ч, небелковый — 114 моль/24 ч, белков и мукопротеинов — 7,14 ммоль/24 ч, остаточный — 0,21, мочевины 9,92, креатина — 40, мочевой кислоты — 14, аммиака — 36, аминокислот — 36, гиппуровой кислоты — 7 ммоль/24 ч. В крови: — азот остаточный — 14,3-28,5 ммоль/л

↓ в крови:

- азота мочевины — нарушение функции почек, обезвоживание, усиленный распад белков (например, острая желтая дистрофия печени);
- азота креатинина — значительное нарушение функции почек;
- азота мочевой кислоты — заболевания почек, ацидоз, токсикоз беременности, усиленный распад пуринов, замедленная экскреция с мочой;
- азота аминокислот — при экссудативном диатезе, заболеваниях печени, фенилкетонурии, опухолях;

↓ в крови:

- азота мочевины — паренхиматозная желтуха, цирроз печени;

↑ в моче:

- азота мочевой кислоты — лейкозы, полицитемии, пернициозная анемия, лимфогранулематоз, плазмцитомы;

- азота креатина — детская креатинурия, в преклонном возрасте у беременных алиментарная креатинурия, переохлаждение, миастении с ложными параличами;

↓ в моче:

- азота мочевой кислоты — врожденный дефект ксантиноксидазы, прием фенилбутазона, ацезала, аллопуринола;
- азота креатинина — гипертиреоз, прогрессирующая мышечная дистрофия.

Аланинаминотрансфераза (АЛТ): Н. В сыворотке — 0,1-0,68 ммоль/(ч.л) или 1,7-11,3 МЕ/л.

↑ — специфический признак поражения печени: некроз гепатоцитов, острый и хронический гепатит, жировая дегенерация печени, обтурационная желтуха, новообразование печени, ожоговая болезнь, гемолитические болезни, действие непрямых антикоагулянтов, гормональных контрацептивов, гепатотоксических веществ (метатраксат, хлорпромазин, салицилаты), обширная травма скелетных мышц. Реже повышение обнаруживается при миокардите, инфаркте миокарда, вообще при заболеваниях сердца или мышечных заболеваниях без вторичного поражения печени. (См. также «Аспаратаминотрансфераза»)

Альбумин: Н. В сыворотке — 37-55 г/л. ↑ истинным не бывает, наблюдается при обезвоживании (дегидратация изотоническая, гипертоническая, гипотоническая, гиперальдостеронизм) и избыточном введении альбуминов. ↓ при алиментарной дистрофии, врожденной анальбуминемии, квашиоркоре, заболеваниях с поражением гепатоцитов (цирроз печени, острый и хронический персистирующий гепатит, острая желтая атрофия печени, острый некроз печени), карциноматозе, кахексии, тяжелых инфекциях, панкреатите, при потерях альбумина через кожу (ожоговая болезнь, экзема, экссудативные дерматопатии), заболеваниях почек (нефротический синдром, хронический пиелонефрит), при нарушениях всасывания или потерях через желудочно-кишечный тракт (хронические энтериты, энтеропатия экссудативная, кишечные лимфангиэктазии, спру, синдром Золлингера-Эллисона, муковисцидоз, мегаколон, кишечная непроходимость), тяжелом гипер-

тиреозе, болезни Иценко-Кушинга, желудочно-кишечных кровотечениях,

Альдолаза (фруктозобисфосфат-альдолаза): Н. В сыворотке – 0,09-0,5 моль/(ч.л) или 1,47-7,82 МЕ/л; у новорожденных – в 4, а у детей – в 2 раза ниже. ↑ при заболеваниях скелетной мускулатуры (дерматомиозит, дистрофия мышц конечностей, мышечная дистрофия Дюшенна, миоглобинурия, травма мышц), инфаркте миокарда, заболеваниях печени (хронический гепатит, метастазы в печень), карциноме мочевого пузыря и других новообразованиях, тяжелых гемолитических анемиях, остром панкреатите, болезни Мак-Ардля, некоторых инфекциях (инфекционный мононуклеоз, столбняк) и трихинеллезе.

↓ при одной из форм фруктоземии, вызванной врожденным дефицитом обсуждаемой альдолазы.

Альдостерон. Н. В сыворотке крови (женщины) – 0,14-0,83 нмоль/л, при беременности – в 2-3 раза выше; – 0,17-0,61 нмоль/л (мужчины) – в положении лежа; в положении стоя – выше в 2,5-3 раза; в моче – 8,34-41,7 нмоль/24 ч стоя, в положении лежа – ниже в 2 раза. ↑ при гиперплазии надпочечников (псевдопервичный альдостеронизм), первичном гиперальдостеронизме (синдром Конна), вторичном гиперальдостеронизме (на фоне злоупотребления слабительными и диуретиками), сердечной недостаточности, циррозе печени, синдроме Бартера, злокачественной гипертензии, нефротическом синдроме, гиперплазии юкстагломерулярного аппарата, транссудатах, гиповолемии, вызванной кровопотерей, интенсивном потоотделении.

↑ при энзимodefектах коркового вещества надпочечников с синдромом солевой недостаточности, врожденном гипоальдостеронизме, эктопическом образовании АКГГ, адреногенитальном синдроме, липоидной гиперплазии коры надпочечников, болезни Аддисона, синдроме Тернера, позднем токсикозе беременности, острой алкогольной интоксикации.

α-Амилаза. Н. По Каравею (унифицированный метод) в сыворотке – 3,3-8,9, в моче – до 44 мг/(с.л).

↑ в сыворотке – при остром панкреатите, псевдокистах панкреас, заболеваниях слюнных желез (паротиты, сиалолитиаз, неоплазма, травмы), пенетрирующей и перфорированной язве 12-перстной кишки или желудка (в области привратника), завороте, перитоните, внематочной беременности, сердечной недостаточности с ретенцией мочевины.

↑ в сыворотке и моче – после приема алкоголя, при жировой дистрофии печени, высокой кишечной непроходимости, тромбозе мезентериальных вен, при приеме холинэргических препаратов, опиатов, гормональных контрацептивов, наркотических средств.

Макроамилаземия – активность амилазы в сыворотке высока, а в моче не изменена – следствие образования комплексов амилазы с иммуноглобулинами или образования полимерной формы амилазы, не проникающей через почечный барьер.

↓ в сыворотке и моче – при некрозе панкреас, хроническом склерозирующем панкреатите, тиреотоксикозе, ожоговой болезни, позднем токсикозе беременных, отравлении мышьяком, барбитуратами, тетрахлорметаном, введении оксалата или цитрата.

↓ в дуоденальном содержимом – при хроническом панкреатите и опухоли панкреас.

Аминокислоты. Н. В сыворотке крови суммарное содержание – 3226 ± 487 , мкмоль/л (мужчины) и 2862 ± 395 мкмоль/л (женщины); в моче суммарное содержание – 3500-14000 мкмоль/24 ч.

Азот аминокислот. В плазме – 2,28-3,93 ммоль/л, в моче – 3,57-14,28 ммоль/24 ч.

В табл. 1 приведены данные об аминокислотах, изменение уровня которых связано с наиболее распространенными врожденными аномалиями их обмена.

Таблица 1

Содержание аминокислот в плазме крови детей до 2 лет

Аминокислоты, мг/л	Новорожденные, 1-й день	До 9 месяцев до 2 лет	От 9 месяцев
Цистин	8,5-20,2	11,5-3,7	0-40
Метионин	1,3-6,1	2,3-3,9	3-29
Фенилаланин	6,9-18,2	6,3-19,2	23-69
Пролин	12,3-31,9	12,8-1,4	51-185
Тирозин	7,6-18,0	6,5-11,3	11-122

↑ в сыворотке – наследственные энзимдефекты обмена аминокислот (фенилкетонурия, пролинемия, цитруллинемия, болезнь кленового сиропа, гистидинемия, лизинемия, метионинемия), сахарный диабет с кетоацидозом, тяжелые поражения печени, тяжелый шок, поздние токсикозы беременности, рахит, несбалансированное питание.

↑ в моче – наследственные нарушения системы транспорта аминокислот (почечные гипераминиоацидурии) с угнетением канальцевой транспортной системы или генерализованным нарушением функции канальцев; инфекционный гепатит; острая желтая дистрофия печени; сахарный диабет; гиповитаминоз С; наследственные дефекты обмена аминокислот, фруктозы, галактозы; злокачественный рост с гипогликемией, отравления фосфором; болезнь Вильсона-Коновалова.

↓ в сыворотке – после инъекций глюкозы, инсулина, андрогенов и соматотропина.

Аммиак. Н. В сыворотке – 11-35 мкмоль/л (оптическая плотность определяется при 340 нм), по Конвею – 29-79 мкмоль/л; в моче – 10-107 ммоль/24 ч.

↑ при ослаблении детоксицирующей функции печени (портальная гипертензия, тяжелые механические повреждения печени, портокавальный анастомоз, печеночная кома), почечном ацидозе, хронической почечной недостаточности, перитоните, гепатоцеребральном синдроме, при наследственных нарушениях синтеза мочевины (дефицит карбамоилфосфатсинтетазы, орнитинкарбамоилтрансферазы, аргининсукцинатлиазы).

Ангиотензин I. Н. В плазме – 11-18 нг/л.

Ангиотензин II. Н. В артериальной крови – $2,4 \pm 1,2$ нг/л, в венозной крови – на 25-50% меньше.

↑ при стимуляции ренин-ангиотензиновой системы, при заболеваниях сердца, печени, почек, стресс-ситуациях, принятии диуретиков, ренинсекретирующих опухолях юкстагломерулярного аппарата, гипертонической болезни.

↓ при синдроме Конна.

Ангиотензиноген. Н. В плазме – $2,4 \pm 0,4$ мг/л.

↓ при лечении ингибиторами ангиотензиногенпревращающего фермента (каптоприл, энваз и др.).

Антигиалуронидаза. Н. В сыворотке – до 250-300 ед.

↑ при ревматическом процессе косвенно отражает его активность, прямо указывает на состояние иммунореактивных систем.

Антидиуретический гормон (АДГ), вазопрессин. Н. В плазме – $2,9 \pm 1,0$ нг/л.

↑ при эктопическом образовании вазопрессина, синдроме Шварца-Бартера, опухолях мозга и поражениях сосудов мозга, пневмонии, туберкулезе легких, туберкулезном менингите, сердечной недостаточности с выраженными застойными явлениями, бронхиальной карциноме и гипергидропексическом синдроме Пархона.

↓ при гипофизарной форме несахарного диабета, нефротическом синдроме.

Антистрептолизин-О. Н. В сыворотке – до 250 ед.

↑ при стрептококковых инфекциях (ревматизм, рожистое воспаление, скарлатина, ангина и др.), остром диффузном гломерулонефрите.

α_2 -антиплазмин. Н. В плазме – 80-120%.

↑ при сахарном диабете, у больных с острыми тромбозами и после оперативных вмешательств, при активации фибринолитической системы.

↓ при поражениях печени, сопровождающихся гипоальбуминемией, при нефротическом синдроме, при синдроме ДВС, при тромболитической терапии активаторами плазминогена, врожденном дефиците.

α_1 -антитрипсин. Н. В плазме – 37,04-74,08 мкмоль/л ($2,2 \pm 0,2$ г/л).

↑ при подострых и хронических воспалительных процессах, остром гепатите и циррозе печени (в активной фазе), некрозах, восстановительной фазе термических ожогов, злокачественных новообразованиях и, особенно заметно, при беременности, при приеме стероидов, ишемическом инсульте.

↓ при заболеваниях с потерей белка (гастроэнтеропатии, нефротический синдром, острая фаза термических ожогов); обструктивных заболеваниях легких; врожденном дефиците; ювенильной базальной эмфиземе легких.

Антитромбин III Н. В плазме – 210-300 мг/л или $99,6 \pm 8,4\%$.

↑ при состоянии после пересадки почки, остром гепатите, воспалении, менструации, дефиците витамина К, опухоли панкреас.

↓ при врожденном дефиците, пересадке печени, расширенной резекции печени, нефротическом синдроме, ДВС-синдроме, хронической почечной недостаточности.

α_1 -антихимотрипсин. Н. В сыворотке – 0,3-0,6 г/л.

↑ сопровождает острофазовые реакции (ожоги, операционную травму, инфаркт миокарда, бактериальные инфекции).

Аргининсукцинат-лиаза. Н. В сыворотке – 0-4 ЕД/л.

↑ при остром вирусном гепатите, токсическом гепатите, циррозе печени, заболеваниях с вторичным вовлечением печени, после хирургических операций на желудочно-кишечном тракте.

↓ при генетически обусловленном дефиците энзима.

Аспаратаминотрансфераза (АСТ). Н. В сыворотке – 0,10-0,45 ммоль/(ч.л).

↑ при некрозах печени любой этиологии, остром и хроническом гепатите, обтурационной желтухе, алкогольной интоксикации, некрозе или механическом повреждении скелетной мышцы и миокарда, легочном инфаркте, инфаркте брыжейки, мышечной дистрофии, отравлении хлороформом, введении антикоагулянтов, витамина С, допегита, фторотана, гормональных контрацептивов, салицилатов.

Существенно: уровень АСТ выше уровня АЛТ при остром инфаркте миокарда, активность АСТ в пробе при добавлении пиридоксальфосфата заметно повышается при заболеваниях печени или сердца. Коэффициент де Ритиса (отношение АСТ/АЛТ), равный у доноров 1,33, при заболевании сердца растет, заболеваниях печени – уменьшается.

Ацетилхолинэстераза. Н. В эритроцитах – $36,9 \pm 3,8$ ЕД/г Нв.

↓ при пароксизмальной ночной гемоглобинурии, рецидивах мегалобластной анемии с нормализацией в процессе лечения. Энзим – лучший показатель отравления фосфорорганическими соединениями.

Ацетон. Н. В сыворотке – $< 0,17$ ммоль/л, в моче – не определяется.

↑ при кетоацидозе (диабетическом, связанном с голоданием), отравлении 2-пропанолом. В моче появляется в тех же случаях.

Ацетоуксусная кислота. Н. Ниже чувствительности метода.

↑ (появление) – при диабетическом кетоацидозе (длительное избыточное введение инсулина), длительном голодании (кетонемическая гипогликемия), строгим ограничении углеводов при нормальном потреблении жиров, неукротимой рвоте и болезни Гирке.

Белок общий. Н. В сыворотке – 48-80 г/л (из пуповины), недоношенные массой $< 1,5$ кг – 36-60 г/л, новорожденные – 46-70, взрослые – 64-83 г/л.

↑ (> 90 г/л) – признак гипериммуноглобулинемии, поли- или моноклональной гаммапатии.

↓ (< 60 г/л) – при потерях белка (гастроэнтеропатии, острые ожоги, нефротический синдром), снижении

синтеза белка (алиментарная дистрофия, хронические заболевания печени, мальабсорбция), агаммаглобулинемии.

Белковые фракции сыворотки крови (по данным электрофореза). Нормы в табл. 1.

Таблица 1

Содержание белковых фракций, %		
Фракция	Окраска	
	Пунцовым синим	Бромфеноловым синим
Альбумины	52(46,9-61,4)	3,9(53,9-62,1)
Глобулины:		
α ₁	3,3(2,2-4,2)	3,9(2,7-5,1)
α ₂	9,4(7,9-10,9)	8,8(7,4-10,2)
β	14,3(10,2-18,3)	13,0(11,7-15,3)
γ	21,1(17,6-25,4)	18,5(15,6-21,4)

↑ α₁-глобулинов при острых, подострых и хронических воспалительных процессах и злокачественных опухолях; β-глобулинов – при первичных и вторичных гиперлипопроteinемиях, моноклональных гаммапатиях; γ-глобулинов – при поликлональных гаммапатиях (хронические заболевания печени, хронические инфекции, аутоиммунные заболевания, связанные с гепатитом, циррозом), олигоклональных гаммапатиях (хронический активный гепатит, циркулирующие иммунные комплексы при ревматоидном полиартрите), моноклональных гаммапатиях (миеломная болезнь, макроглобулинемия).

↓ при сахарном диабете, панкреатите, при врожденных гипогаммаглобулинемии и агаммаглобулинемии; физиологическое снижение наблюдается у детей в 3-4 месяца.

Белок в моче – табл. 2.

Таблица 2

Физиологическая протеинурия		
Возраст и поверхность тела (м²)	мг/л	мг/24 ч/1,73 м²
Новорожденные (0,18±0,03)	39,1±20	989±468
1 мес – 1 год (0,26±0,07)	22,1±10	2202±1095
Дети (1,07±0,3)	24,9±7	822±356
Взрослые (1,78±0,2)	37,9±9	1316±351

↑ в моче при альбуминурии ортостатической, амилоидозе, диабетической нефропатии, краш-синдроме, гломерулонефрите, нефротическом синдроме, тромбозе почечных вен, острой почечной недостаточности, жировой дистрофии печени, недостаточности кровообращения, после применения йодсодержащих контрастных веществ, пенициллина, салицилатов, сульфаниламидов, при отравлении мышьяком, хлороформом, фенолом, препаратами ртути, витамином D, при дефиците лецитинхолестеролацилтрансферазы.

Билирубин. Н. В сыворотке связанный – 2,2-5,1 мкмоль/л, общий – 8,5-20,5 мкмоль/л.

↑ общего билирубина – при повреждении гепатоцитов воспалительным или токсическим процессами

и неоплазмой, при обтурации внутри- и внепеченочных желчных протоков, гемолитических заболеваниях, физиологической желтухе новорожденных, синдроме Криглера-Найяра, болезни Жильбера, синдроме Дабин-Джонсона, при нарушении толерантности к фруктозе; билирубина связанного – при обтурации желчных протоков, холестазах (в том числе и обусловленном приемом андрогенов, контрацептивов, сульфаниламидов, фенотиазина, хлорпроамида, эритромицина), при абсцессах печени, лептоспирозе, хроническом панкреатите, желтухе беременных, отравлении бледной поганкой.

↑ билирубина несвязанного – при гемолитической анемии, бартонеллезе, синдроме Криглера-Найяра, синдроме Жильбера, краш-синдроме, хроническом эритроblastозе взрослых, галактоземии, непереносимости фруктозы, пароксизмальной гемоглобинурии, инфекционном гепатите, лептоспирозе, тромбозе селезеночных вен, отравлении бензолом, витамином К, мухоморами, при приеме допегита, фторотана, индаметацина, фурацилина, производных никотиновой кислоты, окситетрациклина, сульфаниламидов, при врожденном сфероцитозе.

Клинико-биохимическая характеристика желтух представлена ниже (табл. 3).

Ванилилминдальная кислота /ВМК/. Н. В моче (ммоль/24 ч): новорожденные – <5,1; дети до года – <10,1; подростки – 5,1-25,3; взрослые – 10,1-35,4.

↑ при феохромоцитоме, нейробластоме, ганглионевроме, карциноиде.

Существенно определять соотношение ВМК/креатин (норма 0,86-4,00 ммоль/моль креатина).

Виллебранда фактор (ф.VIII:Ркоф.) – количественное определение по ристоцитин-агрегации тромбоцитов. Н. В плазме – 60-100%.

– ↑ в 2-3 раза при стрессе, беременности (как белка острой фазы).

↓ при наследственной или приобретенной ангиогемофилии – болезни Виллебранда.

Витамин А, тест толерантности: вводят масляный раствор витамина А перорально натошак (5000 МЕ/кг), определяя витамин А в крови через 3 и 6 ч после приема.

Н. В сыворотке через 3 и 6 ч максимальные концентрации витамина А равны 2-6 мг/л или 7-21 мкмоль/л.

↓ при стеаторее, туберкулезе, заболеваниях с поражением гепатоцитов, недостаточности питания, кретинизме, гипотиреозе, муковисцидозе, синдроме мальабсорбции.

Витамин В₁ (тиамин). Н. В сыворотке – 0-2,0 мкг/100 мл или 0,0-75,4 нмоль/л.

– ↑ при лейкозе, лимфогранулематозе, истинной полицитемии.

↓ при синдроме Корсакова-Вернике, алкоголизме, недостаточном питании, дефиците витамина в питании, бери-бери, тиреотоксикозе, длительном поносе,

Таблица 3

Клинико-биохимическая характеристика желтух

Показатели	Вид желтухи		
	механическая	острый гепатит	гемолитическая
Свободный билирубин крови	Не изменен	Незначительно повышен	Резко повышен
Связанный билирубин крови	Резко повышен	Значительно повышен	Незначительно повышен
Билирубин мочи			
Значительно повышен	Незначительно повышен		
Не изменен			
Уробилин мочи	Не изменен или снижен	Значительно повышен	Резко повышен
Стеркобилин кала	Снижен	Не изменен или снижен	Резко повышен
Органоспецифические энзимы	Умеренное повышение	Резкое повышение на ранних стадиях	Нет изменений
Функции печени	Изменены – на поздних стадиях	Патологически изменены	Нормальны

застойной сердечной недостаточности, повышенной двигательной активности.

Смотри также «Пируват»

Витамин В₂ (рибофлавин). Н. В моче – табл. 4.

Таблица 4

Содержание рибофлавина в моче

Возраст	мкмоль/моль креатинина
Приемлемый уровень	
1-3 года	150-270
4-6 лет	90-180
7-9 лет	81-150
10-15 лет	60-120
Взрослые	24-81
Беременные	27-36
Дефицит	
1-3 года	<45
4-6 лет	<30
7-9 лет	<25
10-15 лет	<21
Взрослые	<8

↓ при алкоголизме, инфекции, пеллагре, квашиоркоре, беременности, лактации, быстром росте в детстве, злокачественных опухолях.

Витамин В₃ (пантотеновая кислота). Н. В сыворотке – 4,7-8,34 мкмоль/л.

↓ при фотодермиях, системной красной волчанке, туберкулезе легких, приеме стрептомицина и препаратов изоникотиновой кислоты, при энтероколитах и колитах, острых и хронических заболеваниях печени.

Витамин В₆ Н. В плазме – 14,6-72,8 нмоль/л.

↓ при приеме пероральных контрацептивов, изониазида, циклосерина, противосудорожных средств; алкоголизме, алиментарном голодании, уремии, мальабсорбции, интоксикации гидразиновыми соединениями, при диабете у беременных и пеллагре.

Витамин В₁₂ (цианкобаламин). Н. В сыворотке – 0,074-0,516 нмоль/л.

↑ при остром и хроническом миэлолейкозе, некоторых случаях моноцитарного лейкоза, истинной полицитемии, лекарственно-индуцированном холестазе.

↓ при лечении аминогликозидами, антибиотиками, аминосалициловой кислотой, противосудорожными препаратами; больших приемах алкоголя, аскорбиновой кислоты, нелеченном дефиците цианкобаламина (мегалобластной анемии), нарушениях всасывания, глистной инвазии.

Витамин С (аскорбиновая кислота). Н. В плазме – 34-114 мкмоль/л.

↓ при цинге, анемии, беременности, стеаторее, алкоголизме, мальабсорбции и гипертиреозе.

Витамин D₃ (1,25-диоксихолекальциферол). Н. В сыворотке – 60-108 пмоль/л.

↑ при кальцинозе, первичном гиперпаратиреозе, идиопатической гиперкальциурии, саркоидозе, беременности и лактации, интоксикации витамином D.

↓ при свинцовой интоксикации, хронической почечной недостаточности, псевдогипопаратиреозе, остеопорозе после наступления менопаузы, остеомалации, у подростков с инсулинзависимым сахарным диабетом, после нефрэктомии (не определяется).

Витамин Е (токоферол). Н. В сыворотке – 11,6-46,4 мкмоль/л.

↓ при состояниях с нарушенным всасыванием (муковисцидоз, акантоцитоз, атрезия желчных протоков и стеаторея), при анемии, квашиоркоре, гемолитической анемии у недоношенных детей, недостаточности питания и абеталипопротеинемии.

Витамин К. Определяется косвенно по протромбиновому времени – см. «Дефицит витамин К-зависимых факторов свертывания».

Витамин В₉. Н. В сыворотке не ниже 5 нг/мл.

↓ у больных с мегалобластической анемией, при беременности, спру, мальабсорбции.

Витамин Н (биотин). Н. В плазме – 36,8-65,5 нмоль/л, экскреция с мочой – 11-183 мкг/24 ч.

↑ в 3-3,5 раза суточной экскреции с мочой у больных полиомиелитом, а также при биотин-авитаминозе.

Галактоза. Н. В сыворотке – 0-1,11 ммоль/л (новорожденные), далее – 0,28 ммоль/л.

↑ при галактоземии с дефицитом галактокиназы и гексо-1-фосфатуридилтрансферазы, у детей, получающих много молока, в поздних сроках беременности, в период лактации, при атрезии желчных путей у новорожденных.

Гаптоглобин. Н. В сыворотке – 0,83-2,67 г/л (сумма без дифференциации типов).

↑ при острых и хронических воспалительных процессах, новообразованиях, метастазах, аутоиммунных заболеваниях в активной стадии, пиелонефрите, некрозе тканей, после приема андрогенов, острых ожогов, нефротическом синдроме.

↓ при поражениях гепатоцитов, гемолитических анемиях (особенно чувствительный признак), гемоглобинурии (пароксизмальной и маршевой), пернициозной анемии, наследственной агаптоглобинемии.

Гастрин. Н. В сыворотке – $14,8 \pm 14,3$ нг/л.

↑ при синдроме Золлингера-Эллисона, пернициозной анемии, атрофическом гастрите, раке желудка, хронической почечной недостаточности.

↓ при гипотиреозе, антрумэктомии с ваготомией.

Гексозы, связанные с белками. Н. В сыворотке – 1,05-1,15 г/л.

↑ при пневмонии, плеврите, туберкулезе, остром ревматизме, гломерулонефрите, инфаркте миокарда, классической подагре, лейкозах, миеломе и лимфосаркоме, коллагенозах.

Гемоглобин. Н. В цельной крови (цианидный метод, ммоль/л):

1 мес – 1,55-2,79; 2 мес – 1,40-2,17; 3-6 мес – 1,47-2,09; 2 года – 1,63-2,09; 2-6 лет – 1,78-2,09; 6-12 лет – 1,78-2,40; 12-18 лет мужчины – 2,02-2,48; женщины – 1,86-2,48; взрослые мужчины – 2,09-2,71; взрослые женщины – 1,86-2,48.

↑ при полицитемии, чрезмерной физической нагрузке, возбуждении; на больших высотах, при дегидратации.

↓ при анемиях.

Гемоглобин гликозилированный. Н. В цельной крови – 2,02-2,48 ммоль/л (мужчины), 1,86-2,17 ммоль/л (женщины), либо $3,42 \pm 0,24\%$ от общего гемоглобина.

↑ при длительной гипергликемии (сахарный диабет).

Гемоглобин в моче. Н. – не обнаруживается.

– ↑ при всех видах гематурии, внутрисосудистого гемолиза, а также во всех случаях миоглобинурии.

Гемоглобин в плазме (свободный гемоглобин). Н. 0,16-0,62 мкмоль/л,

↑ при внутрисосудистом гемолизе (пароксизмальная ночная, холодовая и маршевая гемоглобинурия, травматическая гемолитическая анемия, тропическая малярия, интенсивная мышечная нагрузка, ожоги); при внесосудистом гемолизе, трансфузионных осложнениях; менее выраженный подъем – при серповидно-клеточной анемии и β-талассемии.

Гидрокортизон. Н. В моче – 28-69 мкмоль/24 ч.

↑ при болезни Иценко-Кушинга, аденоме и раке надпочечников, эктопической продукции кортикотропина.

↓ при адиссоновой болезни, врожденной гипоплазии надпочечников, гипопитуитаризме.

Гистамин. Н. В крови – 0,18-0,63 мкмоль/л; в моче – 0,39-1,2 мкмоль/24 ч.

↑ в 20-35 раз на 26-30 неделях беременности, при действии физических факторов (термический, ионизирующая радиация, УФ-излучение, ультразвук), при мастоцитоме, миелоидном лейкозе, аллергических заболеваниях, ревматизме, ангионевротической форме стенокардии, инфаркте миокарда, гепатите, циррозе печени, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, силикозе, поздних токсикозах беременности.

Гистаминаза. Н. В сыворотке – $0,27 \pm 0,24$ мг/ (ч.л.), (2,4 мкмоль/(ч.л)).

↑ в 200 раз на третьем триместре беременности.

Гликопротеиды общие. Н. В сыворотке – 1,2-1,6 г/л.

↑ при воспалительных и дегенеративных процессах, коллагенозах.

α₁-Гликопротеид кислый (орозомукоид). Н. В сыворотке – 550-1400 мг/л.

↑ при острых и хронических воспалительных процессах, ревматоидном артрите, злокачественных опухолях, болезни Крона, острой фазе термического ожога, лихорадочном состоянии после травмы, инфаркте миокарда, физической нагрузке.

↓ при недостаточном питании, тяжелом поражении печени, тяжелых гастроэнтеропатиях с потерей белка, беременности.

Глюкагон. Н. В плазме – 30-210 нг/л.

↑ при сахарном диабете, глюкагономе (на 2 порядка), хронической почечной недостаточности (до 540 нг/л), гиперлиппротеинемии III-IV типов, инфекциях, травмах, ожогах, семейной гиперглюкагонемии.

Глюкоза. Н. В сыворотке, ммоль/л – 2,5-5,3 (кровь из пуповины), 1,11-3,33 (недоношенные), 2,44 (новорожденные), 2,77-5,55 (дети), 3,3-5,5 (взрослые); в моче < 2,77 ммоль/24 ч.

↑ при эмоциональном возбуждении, физической нагрузке, стресс-реакции, шоке, ожогах, сахарном диабете, феохромоцитоме, тиреотоксикозе, акромегалии, гигантизме, синдроме Кушинга, после приема кофеина, кортикотропина, кортикостероидов, адреналина, диуретиков, препаратов лития, никотиновой кислоты в больших дозах, салицилатов, стрептомицина, при недостаточности тиамин, кровоизлиянии в мозг, инфаркте миокарда, тяжелой стенокардии, хронических заболеваниях печени и почек.

↓ при заболеваниях панкреас, раке желудка, фибросаркоме, опухолях надпочечников, поражениях гепатоцитов, гипопитуитаризме, адиссоновой болезни, гипотиреозе, демпинг-синдроме, наследственных дефектах энзимов обмена углеводов, гепатоцеребральном синд-

роме, инсулиновом шоке, врожденной гипоплазии надпочечников, синдроме Золлингера-Эллисона.

↑ в моче сопровождает все случаи гипергликемии.

Пробы с сахарной нагрузкой – (см. «Нормальные значения»).

Глюкоза. Толерантность.

↑ при гипертиреозе, после ваготомии, гастрэктомии, гастроэнтеростомии, язве 12-перстной кишки, гиперфункции надпочечников, инфекционной токсемии, беременности, гликогенозах, сахарном диабете, стероидном диабете, черепно-мозговой травме с повреждением гипоталамуса; при приеме фурасемида, глюкокортикоидов, гормональных контрацептивов, никотиновой кислоты.

Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа эритроцитов. Н. В эритроцитарной массе – $8,34 \pm 1,59$ ЕД/г Нв эритроцитов.

↓ при гемолитической анемии, вызываемой приемом 6-аминохинолиновых противомаларийных препаратов, нитрофурантоина, фенацетина, больших доз витамина С и некоторых сульфаниламидов, при отравлении бобами у детей.

Гомогентизиновая кислота. Н. – в моче здоровых не определяется.

↑ при алкаптонурии, меланурии, наличии в моче метаболитов салициловой кислоты, веществ типа фенолов.

Гормоны. – См. главу «Гормоны», разделы «Лабораторная диагностика», «Лабораторные тесты»

Дисахариды – тест абсорбции. Лактоза, мальтоза или сахароза растворяются в воде (детям – 0,6-1,3 г/кг, взрослым – 1-2 г/кг) и принимаются натощак. Отбирать пробы крови для определения глюкозы тотчас, через 30, 60, 90 и 120 мин. При уровне глюкозы от 1,11 до 1,67 ммоль/л подозревается дефицит дисахаридазы, при значении < 1,11 – дефицит соответствующей дисахаридазы.

2,3-Дифосфоглицериновая кислота эритроцитов. Н. В цельной крови – $4,17 \pm 0,64$ ммоль/л эритроцитов.

↑ при дефиците пируваткиназы, при всех состояниях с гипоксией (обструктивные заболевания легких, врожденные «синие» пороки сердца, длительная физическая нагрузка), анемии, гипертиреозе, муковисцидозе, хронической почечной недостаточности.

↓ при полицитемии, дефиците гексокиназы и фосфофруктокиназы, респираторном дистресс-синдроме у новорожденных, дефиците дифосфоглицеромутазы.

Железо. Н. В сыворотке (мкмоль/л): новорожденные – 17,9-44,7, дети до 2 лет – 7,2-17,9, от 2 до 14 – 8,9-21,5, взрослые муж. – 8,9-28,6, жен. – 7,2-27,8; при интоксикации у детей – 60-456.

В ткани печени (пункционная биопсия) – 9,5-16,1 ммоль/кг сухой массы.

↑ при пернициозной анемии, апластической гемолитической анемии, гемохроматозе, дефиците цианкобаламина, талассемии, избыточной терапии препарата-

ми железа, острых отравлений железом у детей, нефрите.

↓ при железодефицитной анемии, во время ремиссии пернициозной анемии, острых и хронических инфекциях, нефрозе, раке, в послеоперационном периоде.

Железосвязывающая способность крови общая. Н. 20-55%.

↑ при гипохромных анемиях, остром гепатите, поздних сроках беременности.

↓ при анемии не железодефицитной, хронических инфекциях, гемохроматозе, циррозе, опухоли и заболеваниях почек, талассемии.

Желудочная секреция

Собственно пищеварительная деятельность обеспечивается желудочным соком – продуктом, образующимся в клетках желудочных желез и покровного эпителия слизистой. Его компоненты: 1) соляная кислота, продуцируемая обкладочными клетками желудочных желез; 2) пепсин, вырабатываемый главными клетками тех же желез в виде профермента – пепсиногена; 3) гастрин, продуцируемый в виде неактивного предшественника (оба энзима активируются соляной кислотой, отличаясь по рН-оптимуму: пепсин максимально активен при рН 1,5-2,5, гастрин – при рН 3,2. Ферменты гидролизуют большинство белков пищи, отличаясь по действию на синтетические субстраты. Присутствует в желудочном соке и триглицеридлипаза, активная в резко кислой среде. Активность ее невелика, а роль сводится к высвобождению небольшого количества свободных жирных кислот, способствующих эмульгированию липидов в кишечнике.

В желудочном соке содержится кальций, секретиремый покровными эпителиальными и слизистыми клетками шейных отделов желудочных желез. Кальций увеличивает выход трипсина из трипсиногена, являясь кофактором его активации энтерокиназой (энтеропептидазой).

Из редко определяемых в клинике веществ в желудочном соке содержится калий (до 0,2 г/л), аммиак (20-80 мг/л), внутренний фактор Касля, продуцируемый обкладочными клетками желудочных желез (мукопротеид, защищающий цианкобаламин от разрушения его микроорганизмами, переносчик витамина), и гастрон (ингибитор желудочной секреции).

Регуляция желудочной секреции обеспечивается гормонами, медиаторами и некоторыми низкомолекулярными соединениями. Так, энтерогормон гастрин стимулирует секрецию через ускорение продукции цАМФ: образование соляной кислоты, сохранение моторики и тонуса 12-перстной кишки. Существует две формы гормона: гастрины I и II (полипептиды, содержащие по 17 аминокислотных остатков). В молекуле гастрин II остаток тирозина, свойственный гастрину I, замещен тирозинсульфатом. Образуются гастрины в G-клетках антральной части желудка и слизистой 12-перстной

кишки. Высвобождение гормона стимулирует ацетилхолин, секретируемый в результате раздражения блуждающего нерва, а также при действии местных раздражителей (аминокислоты, этанол).

Стимулируют секрецию гиперкальциемия, кортикостероиды, кинины, кофеин и теofilлин – вещества, которые непосредственно или косвенно запускают цепь ацетилхолин → гастрин.

Тормозят секрецию гипермагнезиemia, гипернатриемия, снижение рН до 2,5 и менее в антральном отделе и кислые значения рН в луковице 12-перстной кишки. Ингибиторами секреции являются также пептиды глюкагон, секретин, соматостатин, вазоактивный кишечный полипептид и гастроингибиторный полипептид.

Нарушение функций желудка – обязательный спутник следующих заболеваний:

1. При язвенной болезни желудка – секреция соляной кислоты чаще нормальна или понижена, препилорическая язва протекает с гиперхлоргидрией.
2. Гастринпродуцирующие опухоли (гастриномы) поджелудочной железы, желудка или 12-перстной кишки с автономной продукцией гастрин характеризуются высоким уровнем гастрин в сыворотке крови и высокой базальной секрецией.
3. Хронический гастрит составляет большую часть заболеваний желудка, сочетаясь с другими заболеваниями органов пищеварения.

По функциональному признаку различают гастриты, протекающие с нормальной секреторной деятельностью либо с умеренно выраженной недостаточностью (отсутствует свободная соляная кислота натошак или снижено ее содержание после пробного завтрака, снижены содержание пепсина или энзим полностью отсутствует, а мукопротеин обнаруживается в следовых количествах или отсутствует, содержание уропепсиногена снижено).

4. Рак желудка может протекать без каких-либо типичных изменений секреторной активности. Язва желудка, сопровождающаяся ахлоргидрией, как правило, склонна к злокачественному перерождению.
5. Язвенная болезнь 12-перстной кишки сопровождается в большинстве случаев высокой базальной секрецией и гиперплазией обкладочных клеток.

С ростом интенсивности секреции желудочного сока коррелирует рост продукции желудочных протеаз. В патогенезе важная роль принадлежит повышенному ваготонусу, усиленному высвобождению гастрин, гиперсекреции и снижению количества нерастворимой слизи, которая защищает слизистую желудка от повреждающего действия протеиназ и соляной кислоты.

Лабораторные данные

При исследовании желудочного сока изучают его объем, общую кислотность, базальную секрецию, концентрацию соляной кислоты, наличие молочной кислоты, концентрацию пепсина и выделение уропепсиногена с мочой.

Объем сока натошак не должен быть выше 50 мл/ч, интенсивность базальной секреции – 50-100 мл/ч. При исследовании по Н. И. Лепорскому часовой объем секреции после стимуляции составляет 50-110 мл/ч, при субмаксимальной стимуляции гистамином – 100-140 мл/ч, при максимальной – 180-220 мл/ч.

Общая кислотность желудочного сока натошак составляет до 40 ТЕ (титрационных единиц) или 40 ммоль/л, свободная соляная кислота – до 20-40 ТЕ (20-40 ммоль/л).

Базальная секреция. Общая кислотность – 40-60 ТЕ (40-60 ммоль/л).

Концентрация соляной кислоты при исследовании по Н. И. Лепорскому после энтеральной стимуляции капустным отваром (7%, 200 мл) остается такой же, как при базальной секреции. При стимуляции субмаксимальными дозами гистамина (0,08 мг/кг массы тела гистамина дихлорида подкожно) концентрация общей соляной кислоты колеблется от 80 до 100 ТЕ, свободной – от 65 до 85 ТЕ.

При стимуляции максимальной дозой гистамина (0,025 мг/кг массы тела после инъекции 2% раствора супрастина для блокады H_1 -рецепторов гистамина) общая кислотность составляет от 100 до 120 ТЕ, а концентрация свободной HCl – от 90 до 120 ТЕ.

Дебит соляной кислоты (валовое количество соляной кислоты, выделенное за единицу времени): в условиях базальной секреции – от 1,5 до 5,5 ммоль/ч общей HCl; при стимуляции по Н. И. Лепорскому – от 1,5 до 6,0 ммоль/ч общей HCl и от 6,5 до 12 ммоль/ч общей и свободной HCl соответственно.

При максимальной стимуляции гистамином дебит составляет от 18 до 26 ммоль/ч для общей и от 16 до 24 ммоль/ч – для свободной соляной кислоты.

Дефицит соляной кислоты (количество, которое нужно добавить к 5 или 10 мл желудочного сока до появления ее в свободном состоянии) максимально составляет 40 ТЕ. Такая величина указывает на полное прекращение секреции соляной кислоты (абсолютная или целлюлярная ахлоргидрия). Если дефицит выражается меньшей величиной, речь идет об относительной (мнимой или химической) ахлоргидрии.

Обнаружение молочной кислоты – признак усиления процессов молочнокислого брожения в желудке, свидетельствующий об отсутствии или низкой концентрации соляной кислоты. Предполагается также, что молочная кислота – продукт метаболизма раковых клеток.

Концентрация пепсина (метод В. Н. Туголукова) в желудочном соке составляет натошак от 0 до 0,21 г/л, после стимуляции отваром капусты – от 0,2 до 0,4 г/л, при субмаксимальной стимуляции гистамином – 0,5-0,65 г/л, при максимальной – 0,5-0,75 г/л.

Выделение уропепсиногена с мочой составляет у взрослых от 0,038 до 0,096 г/24 ч.

Оценка результатов исследований. Если рН желудочного сока при максимальной гистаминовой пробе

не падает ниже 6,0, речь идет об анацидном состоянии, если pH не ниже 3,5 – об ахлоргидрии, если падает ниже 3,5 – о гипохлоргидрии. Анацидное состояние по результатам максимальной гистаминовой пробы наблюдается при пернициозной, реже – при апластической и гипохромной анемиях, ревматоидном артрите, стеаторее, микседеме, алиментарном голодании. Ахлоргидрия после стимуляции гистамином наблюдается при атрофии слизистой желудка или при выраженном поверхностном гастрите с блокированной секрецией. При блокаде секреции желудочных желез уровень пепсиногена в крови и уропепсиногена в моче высок, при атрофии желез – заметно снижен. Низкое выделение уропепсиногена отмечается при пернициозной анемии, гипо- и анацидных хронических гастритах, повышение – при язвенной болезни, особенно язве 12-перстной кишки, гиперацидном хроническом гастрите, при лечении кортикостероидами.

Чувствительный показатель функционального состояния желудка – содержание гастрина в сыворотке крови (радиоиммунный метод). Нормальные значения – от 20 до 100 нг/л сыворотки. Небольшое увеличение содержания наблюдается при пилоростенозе, язве желудка и 12-перстной кишки, хронической печеночной недостаточности, вторичном гиперпаратиреозидизме, хроническом атрофическом гастрите или после ваготомии.

Значительное повышение сопровождается анацидным состоянием, пернициозную анемию или гастриному (синдром Золлингера-Эллисона). При гастриноме можно вызвать резкий подъем содержания гастрина инъекцией секретина, глюкагона или инфузией кальция.

Желчные кислоты отдельные в сыворотке (мкмоль/л): дезоксихолевая – $0,56 \pm 0,33$, хенодезоксихолевая – $0,79 \pm 0,82$, холевая – $49 \pm 0,42$.

Желчные кислоты связанные в сыворотке (мкмоль/л): хенодезоксихолевая – 0,4-2,5, холевая – 0,3-1,5, холилглицин – 0,27-0,03, хенодезоксихолилглицин – 0,2-0,03, дезоксихолилглицин – 0,6-0,1.

Желчные кислоты суммарно. В сыворотке – 2,5-6,8 мкмоль/л.

↑ при алкогольных поражениях печени, вирусном гепатите, первичной гепатоме, лекарственном гепатите, муковисцидозе, атрезии желчных протоков, синдроме Рейе, длительном поносе у детей.

Жирные кислоты неэстерифицированные. Н. В сыворотке или гепаринизированной плазме у взрослых – 0,30-0,90 ммоль/л, у детей и взрослых с ожирением – $< 1,10$ ммоль/л.

↑ при феохромоцитоме, гипотиреозе, болезни Гирке, алкоголизме, сахарном диабете неконтролируемом, остром инфаркте миокарда, синдроме Рейе, стрессе, длительном голодании, физической нагрузке.

↓ при муковисцидозе.

Иммуноглобулины. Н. В сыворотке:

IgA – 0,90-4,50 г/л (A_1 – 90%, A_2 – 10%).

↑ в случае поликлональных IgA – при хронических заболеваниях печени (микронодулярный цирроз, инфекционный гепатит), подострых и хронических инфекциях (туберкулез, грибковые заболевания), аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка, ревматоидный артрит), инфекционном мононуклеозе, муковисцидозе, наследственной нейтропении, раке молочной железы, синдроме Уискотта-Олдрича; моноклональных IgA (IgA-миелома и бессимптомная моноклональная гаммапатия).

↓ в случаях приобретенного и врожденного синдромов дефицита антител (комбинированные иммунодефицитные заболевания); при гастроэнтеропатии с потерей белка, обширных термических ожогах, иммунодепрессивной терапии, в поздние сроки беременности.

IgD – 0-0,15 г/л.

↑ при поликлональных IgD (хронические инфекции, заболевания соединительной ткани, печени), моноклональных (IgD, IgD-миелома).

↓ при иммунодефицитных заболеваниях.

IgG – 5,65-17,65 г/л.

↑ при поликлональных IgG (хронические заболевания печени, подострые и хронические инфекции, коллагенозы, муковисцидоз, инфекционный мононуклеоз, плазмцитомы, синдром Шегрена, синдром Стюарта-Браса, восстановительная фаза ожоговой болезни); моноклональные (IgG-миелома, бессимптомная моноклональная гаммапатия IgG).

↓ при иммунодефицитных состояниях, гастроэнтеропатии с потерей белка, потере белка через кожу (ожоги, пузырчатка), синдроме Уискотта-Олдрича, дистрофической миотонии, иммунодепрессивной терапии, поздних сроках беременности, дефиците пантотеновой кислоты.

IgE – 0-380 кМЕ/л.

↑ в случае поликлональных IgE – аллергические заболевания (бронхиальная астма, экзема, аллергический ринит, паразитарные инфекции), синдром гипергаммаглобулинемии (IgE), синдром Уискотта-Олдрича, моноклональных – IgE (IgE-миелома).

↓ при прогрессирующих опухолях, некоторых формах агаммаглобулинемии, атаксии-телеангиэктазии.

IgM – 0,60-2,50 г/л (у новорожденных в 10 раз ниже).

↑ при поликлональных IgM (острые и хронические инфекции, заболевания печени, соединительной ткани, краснуха, сифилис, токсоплазмоз, цитомегалия, муковисцидоз, героиновая наркомания); моноклональные – макроглобулинемия Вальденстрема, бессимптомная моноклональная гаммапатия (IgG).

↓ при иммунодефицитных состояниях, синдроме Уискотта-Олдрича, агаммаглобулинемии Брутона, гастроэнтеропатии с потерей белка, ожогах с поражением большой поверхности тела, при наличии антител к иммуноглобулинам, иммунодепрессивной терапии, беременности, моноклональных гаммапатиях.

Индикан (индоксила сульфат). Н. В сыворотке – 0,87-3,13 мкмоль/л, **в моче** – $< 0,47$ ммоль/24 ч.

↑ при высоком содержании белка в рационе, усиленном росте бактерий в желудочно-кишечном тракте (кишечная непроходимость, стаз, рак желудка, гипохлоргидрия, обтурация желчных путей, мальабсорбция, перитонит, брюшной тиф), обширных гнойных процессах, гнойных экссудатах (гангрена, эмпиема, абсцессы легких), уремии, тяжелых поражениях почек.

Инсулин. Н. В сыворотке (с помощью набора «Рио-ИНК-¹²⁵I») – 16-160 ммоль/л.

↑ при инсулиноме, ожирении, акромегалии, синдроме Кушинга, заболеваниях печени, дистрофической миотонии, нарушении толерантности к фруктозе.

↓ при гипопитуитаризме, юношеском диабете.

Инсулин. Тест толерантности. Больной 2-3 дня находится на диете с 300 г углеводов/сут, затем вводят инсулин (0,1 ЕД/кг). Определяют уровень глюкозы в сыворотке через 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 и 120 мин.

При инсулинрезистентных состояниях – снижение уровня глюкозы в крови небольшое и замедленное, при гипофункции гипофиза (передняя доля) или коры надпочечников, гиперинсулинизме снижение обычное, но последующий подъем замедлен.

Йод (белковосвязанный и бутанолэкстрагируемый) – см. главу 16, разделы «Аденогипофиз-щитовидная железа», «Лабораторная диагностика».

Калий. Н. В сыворотке, ммоль/л – 5,0-10,2 (недоношенные), 5,6-12,0 (новорожденные – кровь из пуповины), 3,7-5,9 (новорожденные), 4,1-5,3 (дети до 2 лет), 3,4-4,7 (дети старше 2-х лет), 3,5-5,1 (взрослые).

↑ при повышенном поступлении (быстрая инфузия, продолжение введения калия после коррекции потерь), при нарушении распределения (выход во внеклеточную жидкость при массивном гемолизе, тяжелом повреждении тканей, остром голодании), гиперкинезах, гиперпирексии после наркоза, периодическом гиперкалиемическом параличе, диабетическом кетоацидозе, при нарушении экскреции калия (почечная недостаточность, терминальная стадия ХПН, адиссонова болезнь, гипофункция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, псевдогипоальдостеронизм).

↓ при недостаточном поступлении с пищей (хроническое голодание); разведении внеклеточного калия при длительных инфузиях растворов с малым его содержанием; при потерях (длительная рвота, понос, кишечный свищ, ворсинчатая опухоль толстой кишки), в том числе с мочой (почечный канальцевый ацидоз, синдром Фанкони, первичный и вторичный альдостеронизм, синдром Кушинга, синдром Бартера); при перераспределении в клетки (глюко- и инсулинотерапия, семейный периодический паралич), потерях из внеклеточной жидкости в клетки, мочу и кишечник (выделительный алкалоз, в том числе и при пилоростенозе).

Кальций ионизированный. Н. В плазме или цельной крови, ммоль/л – $1,3 \pm 0,08$ (кровь из пуповины венозная), 1,08-1,28 (кровь из пуповины), 1,0-1,28 (новорож-

денные), 1,12-1,23 (взрослые до 60 лет), 1,13-1,30 (после 60 лет).

↑ при первичном гиперпаратиреозе, эктопической продукции паратгормона.

↓ при первичном гипопаратиреозе, псевдогипопаратиреозе, дефиците витамина D, магния; некомпенсированном алкалозе или повышении ионной силы.

Кальций общий. Н. В сыворотке, ммоль/л – 2,25-2,28 (кровь из пуповины), 2,25-2,65 (новорожденные), 2,20-2,70 (дети), 2,10-2,55 (взрослые до 60 лет), 2,10-2,50 – после 60-ти.

↑ при первичном и третичном гиперпаратиреозе, злокачественных опухолях с поражением костей, особенно метастазах рака молочной железы, легкого или почки; при миеломной болезни, лимфоме, лейкозе, плоскоклеточном раке легкого и раке почки, злокачественных опухолях пищевода, панкреас, мочевого пузыря (паратгормонсекретирующие опухоли) или печени, истинной полицитемии, феохромоцитоме, саркоидозе, передозировке витамина D, болезни Педжета, тиреотоксикозе, акромегалии, в диуретическую фазу острого канальцевого некроза, при идиопатической гиперкальциемии у детей.

↓ при идиопатическом и хирургическом гипопаратиреозе, дефиците витамина D, при мальабсорбции, ХПН, дефиците магния, лечении противосудорожными средствами, массивной гемотрансфузии, гиперфункции передней доли гипофиза, цистинозе, остеомалации, поражении проксимальных и дистальных почечных канальцев, алкоголизме, циррозе печени, гипоальбуминемии.

Карбоксигемоглобин. Н. В цельной крови – 0,5-1,5% насыщения Hb у некурящих и 4-5% у курящих.

↑ при отравлении CO₂, гемолитических болезнях, кишечном кровотечении, снижении калорийности пищи на фоне физической нагрузки, при воздействии выхлопных газов.

Карциноэмбриональный антиген. Н. В плазме – 2,5-10 мкг/л.

↑ при опухолях желудочно-кишечного тракта, легких, молочной железы и др. с частотой до 50-70%, гепатите, эмфиземе, циррозе, язвенном колите, болезни Крона, легочных инфекциях.

Катехоламины.

Адреналин. Н. В крови – 0-6,28 нмоль/л; в плазме – <0,888 нмоль/л; в моче – 27,3-81,9 нмоль/24 ч.

Норадреналин. Н. В крови – 0-11,76 нмоль/л, в плазме – 0,615-3,239 нмоль/л, в моче – 41,4-236,4 нмоль/24 ч.

Дофамин. Н. В плазме – < 0,888 нмоль/л, в моче – 735-2952 нмоль/24 ч.

ДОФА. Н. В моче – 40,6-562,8 нмоль/24 ч.

См. также «Ванилилминдальная кислота»

↑ при феохромоцитоме, нейробластоме, инфаркте миокарда, ганглионейробластоме, ганглионевроме, стрессе, тиреотоксикозе, диабетическом ацидозе, ожоговой болезни, гипогликемии, индуцированной инсу-

лином, при приеме кофеина, адреналина, этанола, нитроглицерина, резерпина, теofilлина.

↑ при вегетативной невропатии, в том числе диабетической, паркинсонизме, после приема рентгеноконтрастных средств, длительного лечения резерпином.

17-Кетостероиды. Н. В моче, ммоль/24 ч – 27,7-79,7 (мужчины), 17,4-55,4 (женщины). После 30 лет – ниже.

↑ при гиперплазии, аденоме, раке надпочечников, опухолях яичка и яичников, синдроме Штейна-Левенталя.

↓ при адиссоновой болезни, пангипопитуитаризме, вторичном гипогонадизме у женщин, гипотиреозе, истощении, нефрозе, гипоплазии надпочечников, под влиянием глюкозы, глюкокортикоидов, резерпина.

Кислотно-щелочное состояние.

Минимальным рН отличается внутриклеточная жидкость предстательной железы (4,5), максимальным – жидкость остеобластов (8,5). Величина рН в межклеточной жидкости ниже, чем в плазме венозной крови; рН артериальной крови – 7,36-7,44, венозной – 7,38, эритроцитов – 7,3. Эта константная величина важна, так как от нее зависят нервная проводимость, мышечные сокращения и многие реакции обмена веществ.

Во внеклеточном сегменте поддержание постоянства рН обеспечено наличием мощных буферных систем, дыхательной и почечной регуляцией.

Ацидоз и алкалоз.

Ацидоз – повышение концентрации Н-ионов, алкалоз – снижение. При компенсированных нарушениях значения рН сохраняются в нормальных пределах, при декомпенсированных отклоняются от физиологических значений. В соответствии с патогенезом различают респираторный и метаболический ацидоз (алкалоз). Возможны и комбинированные нарушения.

Респираторный ацидоз возникает в связи с замедленным выделением углекислого газа вследствие альвеолярной гиповентиляции при обструктивных изменениях в легких (эмфизема, бронхиальная астма), тяжелой пневмонии, отеке легких, плевральных спайках, плевроэмпиеме, плевро- или гемотораксе, при высоком стоянии диафрагмы, угнетении дыхательного центра (барбитураты, морфин, алкоголь), при болезни Бехтерева, тяжелой миастении, полиневрите и кифосколиозе.

Лабораторная диагностика основывается на обнаружении высоких значений pCO_2 , снижении рН (при декомпенсации). ВЕ и концентрация бикарбонатов нормальны или повышены, значения pO_2 снижены.

Метаболический ацидоз обуславливается повышенной продукцией, избыточным поступлением или нарушением выделения Н-ионов, а также потерей оснований. Известны различающиеся по происхождению формы.

Кетоацидозы связаны с повышением уровня кетонных тел при ускоренном липолизе, вызванным сахарным диабетом или алкоголем.

Лактацидозы вызываются чрезмерным образованием молочной кислоты при шоке, гипоксии, сахарном диабете, под действием алкоголя, при заболеваниях печени, легочной или сердечной недостаточности, инфекциях, а также при избытке фруктозы в питании.

Кишечный ацидоз сопровождается усиленными потерями бикарбонатов при диарее, гиперхлоргидрии, фистулах пищеварительного тракта.

Гломерулярный ацидоз обусловлен снижением гломерулярной фильтрации H^+ -ионов при почечной недостаточности.

Почечно-тубулярный ацидоз – следствие пониженной реабсорбции ионов гидрокарбоната, повышенного их выведения, ограниченного выведения H^+ -ионов и ионов аммония. Сходный эффект вызывает ингибитор карбоангидразы (например, ацетазоламид).

При всех перечисленных разновидностях метаболического ацидоза выявляется снижение ВЕ и гидрокарбоната, а при декомпенсации снижается и pCO_2 .

Лабораторно: снижается ВЕ и содержание гидрокарбоната, парциальное напряжение углекислого газа (pCO_2) возрастает.

Респираторный алкалоз. Причиной может быть повышенное выделение углекислого газа с выдыхаемым воздухом, и как следствие – снижение его парциального напряжения. Наблюдается при психическом возбуждении, лихорадке, энцефалите, под влиянием медикаментов (теofilлин, лобелин) или при даче наркоза.

Лабораторно: снижение pCO_2 , рН при компенсированной форме не изменен или повышен, ВЕ и гидрокарбонаты нормальны или понижены.

Метаболический алкалоз. Причины: потери желудочного сока при частой рвоте (гастрический алкалоз при пилоростенозе), повышенное выделение Н-ионов при гипокалиемии или лечении фуросемидом.

Лабораторно: рост ВЕ, гидрокарбонатов, повышение напряжения углекислоты при компенсации.

Простой способ дифференцировки разновидностей нарушений может быть распространен только на декомпенсированные состояния. Он основан на определении двух показателей – рН мочи и концентрации бикарбонатов плазмы крови.

Более тонкая дифференциация может быть проведена с помощью дополнительных данных (табл. 5).

Таблица 5

Лабораторная дифференциация декомпенсированных ацидозов и алкалозов

Тип нарушения	рН	Концентрация бикарбонатов плазмы крови, ммоль/л
Норма	6-7	21-29
Респираторный ацидоз	Снижение	Повышение
Респираторный алкалоз	Повышение	Снижение
Метаболический ацидоз	Снижение	Снижение
Метаболический алкалоз	Повышение	Повышение

Референтные значения:

$p\text{CO}_2$ (парциальное давление углекислоты) – 35-45 мм рт. ст. (артериальная кровь), и 41-49 (венозная кровь).

BE (Base Excess) – разница между реальной и нормальной концентрацией буферных оснований – от -2,3 до +2,3 ммоль/л в артериальной крови.

Стандартные бикарбонаты – 21-25 в артериальной крови и 25-29 ммоль/л – в венозной.

Таблица 9

Лабораторные сдвиги при ацидозах и алкалозах

Тип нарушения	PCO_2	BE	HCO_2
Ацидоз респираторный	$\uparrow/\uparrow$	$=/\uparrow$	$=/\uparrow$
Ацидоз метаболический	$=/\downarrow$	$\downarrow/\downarrow$	$\downarrow/\downarrow$
Алкалоз респираторный	$\downarrow/\downarrow$	$=/\downarrow$	$=/\downarrow$
Алкалоз метаболический	$=/\uparrow$	$\uparrow/\uparrow$	$\uparrow/\uparrow$

Примечания: 1. Обозначения перед знаком «/» – при компенсированном, после знака – при декомпенсированном ацидозе;
2. Знаки =, $\downarrow$ и $\uparrow$ означают соответственно отсутствие изменений, снижение или повышение показателя.

Кислая фосфатаза общая. Н. В сыворотке (ЕД/л): 2,5-11,7 у мужчин, 0,3-9,2 у женщин.

Кислая фосфатаза, ингибируемая тартратом (ЕД/мл): 0,2-3,5 у мужчин и 0-0,8 у женщин.

$\uparrow$ при повышенном разрушении тромбоцитов, гемолитических болезнях, прогрессирующей болезни Педжета, метастатическом поражении костей, миеломной болезни, менее выражено – при раке простаты, особенно с метастазами, болезни Гоше и Ниманна-Пика, инфаркте простаты после катетеризации мочевого пузыря, через 1-2 дня после операций на простате или биопсии простаты.

Клубочковая фильтрация

Скорость клубочковой фильтрации – оценивается по значениям клиренса – коэффициента очищения плазмы крови от какого-либо вещества, отнесенного к стандартной площади ($1,73 \text{ м}^2$). Рассчитывается по формуле $\text{CV}/\text{P} \times 1,73$, где С – клиренс данного вещества, V – его концентрация в моче исследуемого, В-диурез, мл/мин, Р – концентрация данного вещества в плазме, $1,73$ – поверхность тела, м^2 . Клиренс тех или иных соединений – лучший способ диагностики или контроля за течением заболевания почек.

1. Клиренс инулина. Нормальные значения: у мужчин выведение – 124 ± 20 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$, у женщин – 110 ± 15 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$. У детей значения несколько ниже.
2. Клиренс креатинина устанавливается определением содержания в сыворотке крови и суммарной моче (за 24, 12 и 6 ч). Нормальное значение – 90-130 мл/мин на $1,73 \text{ кв. м}$.

Клиренс креатинина при нормальной функции почек близок к значениям клиренса инулина. Высокие значения креатининового клиренса наблюдаются при нефротическом синдроме или при почечной недостаточности.

3. Клиренс парааминогиппурата (ПАГ). ПАГ и другие производные гиппуровой кислоты при однократном введении извлекаются из плазмы полностью за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Клиренс этих соединений свидетельствует об эффективности ренального плазмотока. С помощью гематокрита может быть оценена и эффективность ренального кровотока, она определяется по формуле: $(\text{V} \times \text{B}/\text{P}) \times \{(1 - \text{гематокрит})\}$.

Нормальные значения: женщины 590 ± 153 мл/мин на $1,73$, мужчины 654 ± 153 мл/мин на $1,73 \text{ кв. м}$.

Оценка: уменьшение клиренса ПАГ может быть следствием нарушения клубочковой фильтрации или почечного кровотока, связанных с нарушением почечной паренхимы или с сужением почечных сосудов.

При тубулопатии сниженная элиминация ПАГ из плазмы может создать ложное представление об ограничении почечного кровотока.

Повышенные значения клиренса ПАГ могут наблюдаться при лихорадке, и после введения вазоактивных веществ.

Комплемент. $\uparrow$ при первичном билиарном циррозе печени, некоторых хронических инфекциях, аутоиммунных заболеваниях.

$\downarrow$ при анемии аутоиммунной гемолитической в связи с наличием холодовых антител, недостаточности С1-ингибитора, агаммаглобулинемии, остром гломерулонефрите, хроническом гипокплементарном гломерулонефрите, энтеропатии с потерей белка, лимфооплазии тимуса, осложненной инфекции.

Таблица 6

Функциональная (гемолитическая) активность системы комплемента первичных доноров
(Л. М. Вавилов и др., 1984)

Компонент комплемента	Активность, %
C1	$63,4 \pm 8,4$
C2	$59,4 \pm 4,2$
C3	$60,5 \pm 6,6$
C4	$63,9 \pm 9,1$
C5	$59,6 \pm 7,1$
Общая	$46,2 \pm 5,9$

С1-ингибитор. Н. В сыворотке или плазме – 174-240 мг/л, у беременной несколько выше.

$\downarrow$ при наследственном дефиците ингибитора (сочетается с ангионевротическим отеком), приобретенном дефиците (лимфомы, системная красная волчанка).

Копропорфирин. Н. В моче – следовые количества. $\downarrow$ при врожденной и эритропоэтической копропорфирах (значительно), эритропоэтической протопорфии (в меньшей степени), отравлении свинцом (не всегда).

Креатин. Н. В сыворотке, мкмоль/л – 13-53 (мужчины) и 27-71 (женщины). У детей и беременных – выше.

↑ при питании, богатым мясом, при некрозе или атрофии скелетных мышц, дерматомиозите, сахарном диабете, гипертиреозе, синдроме Кушинга, акромегалии, евнухоидизме, остром ревматоидном артрите, лейкозе, инфекциях, ожоге, переломах костей.

↓ при гипотиреозе и лечении тестостероном.

Креатинин. Н. В сыворотке (мкмоль/л): 44-100 (мужчины), 44-97 (женщины);

в моче (мкмоль/кг за 24 ч) 124-230 у мужчин и 97-177 у женщин.

↑ при нарушении функции почек любого происхождения, акромегалии и гигантизме, гипертиреозе, приеме аскорбиновой кислоты, допегита, фруктозы, глюкозы, индометацина, маннита, стрептомицина или рентгеноконтрастных средств, содержащих йод.

↓ при беременности (I-II триместры), возрастном уменьшении мышечной массы.

Креатинина клиренс (см. выше – Клубочковая фильтрация).

Креатинкиназа. Н. В сыворотке – до 1,2 ммоль фосфора/(ч.л) или 10-110 МЕ/л. Изоэнзим ВВ (КК-1) – следы, изоэнзим МВ (КК-2) < 4-6%, изоэнзим ММ (КК-3) > 94-96%.

↑ после травмы, операций, инфаркта миокарда, при алкоголизме, мышечных дистрофиях, синдроме Рейе, отравлениях, сопровождающихся комой, при гипотиреозе, инфекционных заболеваниях, эмболии легочной артерии, столбняке, судорогах, пароксизмальной миоглобинурии, лечении солями лития, отравлении снотворными.

↑ изоэнзима ВВ – при некоторых формах рака, травме миокарда, шоке, заболеваниях соединительной ткани.

↑ изоэнзима МВ – при миокардите, инфаркте миокарда, гипо- и гипертермии, мышечной дистрофии, синдроме Рейе, инфекционных поражениях сердца и скелетных мышц, шоке, затяжных аритмиях, отравлениях.

Лактат. Н. В плазме венозной крови – 0,5-2,2 ммоль/л. Отношение лактат/пируват равно 10/1.

↑ при интоксикации салициловой кислотой, (поздний метаболический ацидоз), передозировке адреналина, лактат-ацидозе I и II типа физической нагрузке, гипервентиляции, действии глюкагона, гликогенозах, тяжелой анемии, после введения пирувата или инсулина; любых состояниях, связанных с гипоксией.

Лактатдегидрогеназа /ЛДГ/. Н. В сыворотке или плазме – 210-420 ЕД/л.

↑ при мегалобластной и пернициозной анемии, обширном карциноматозе, вирусном гепатите, шоке, гипоксии, экстремальной гипертермии (резкий подъем), менее выраженный – при циррозе, обтурационной желтухе, различных заболеваниях почек, опорно-мышечного аппарата, застойной сердечной недостаточности, слабо выраженный – при любом повреждении клеток,

инфаркте миокарда или легкого, лейкозах, гемолитической анемии, гепатите невирусной этиологии, серповидно-клеточной анемии.

Лактатдегидрогеназы изоэнзимы. Н. – в табл. 7.

Таблица 7

Нормальное содержание в % от общей активности

Изоэнзимы	На ацетатцеллюлозе	На агарозе
ЛДГ ₁	18-33	14-26
ЛДГ ₂	28-40	29-39
ЛДГ ₃	18-30	20-26
ЛДГ ₄	6-16	8-16
ЛДГ ₅	2-13	6-16

↑ ЛДГ₁ и/или ЛДГ₂ – острый инфаркт миокарда, пернициозная, гемолитическая, острая серповидно-клеточная или мегалобластная анемии, острый некроз почки, гемолиз (в организме или в пробирке).

↑ ЛДГ₁ – опухоли зародышевых клеток (тератома, семинома яичка, дисгерминома яичника).

↑ ЛДГ₂, ЛДГ₃ и ЛДГ₄ – при массивном разрушении тромбоцитов (эмболия легочной артерии, массивные гемотрансфузии) и вовлечении лимфатической системы.

↑ ЛДГ₅ – при повреждении скелетных мышц, их воспалительных или дегенеративных заболеваниях, многих заболеваниях печени.

Лактоза. Н. В сыворотке, плазме – 350-1168 мкмоль/л

↑ при врожденном нарушении толерантности к лактозе, высоком содержании молока в пище, в период лактации, беременности.

Лецитин-холестерол-ацил-трансфераза (ЛХАТ). Н. В сыворотке или плазме – 1,53±0,24 ЕД/л.

↑ при холестазах, метастазах опухолей в печень.

↓ при инфекционном гепатите, остром и хроническом гепатите, циррозе печени, раннем атеросклерозе, почечной недостаточности, анемии, помутнении роговицы, токсических поражениях печени, после введения местных анестетиков, дефиците апополипротеина С_I и при болезни Тэнжи.

Лизоцим. Н. В сыворотке (мг/л): – 8-12, в моче – 1,3-3,6, в слюне – 1,7±0,2; в слезной жидкости – в 120 раз выше, чем в сыворотке.

↑ в сыворотке при остром моноцитарном или миеломоноцитарном лейкозе, хроническом миелолейкозе, истинной полицитемии, заболеваниях почек, саркоидозе и туберкулезе.

↑ в моче – при повреждении проксимальных канальцев почек, острых термических ожогах.

↑ в слюне – при синдроме Шегрена.

↓ в сыворотке на фоне нейтропении при гипоплазии костного мозга.

Липаза. Н. В сыворотке – 0-28 МЕ/л или 22-193 Е/л

↑ при панкреатитах независимо от происхождения, желчнокаменной болезни, перфорации полого органа, инфаркте кишки, перитоните.

Липиды общие. Н. В сыворотке – 3,5-8,0 г/л.

↑ при алиментарной гиперлипемии, сахарном диабете, липоидном нефрозе, билиарном циррозе, остром гепатите в желтушный период, хроническом нефрите в период отеков, эссенциальной гиперлипемии, ожирении, атеросклерозе, ишемической болезни сердца, гипотиреозе, панкреатите, злоупотреблении алкоголем.

Липопротеинлипаза общая. Н. В сыворотке *натощак* после введения гепарина – $23,76 \pm 4,86$ ммоль/ч.

↑ при вирусном гепатите, инфекционном мононуклеозе, саркоидозе, остром панкреатите, циррозе, злокачественных опухолях печени и поджелудочной железы, беременности.

↓ при маразме, гипертриглицеридемии на фоне нелеченного сахарного диабета, почечной недостаточности, дисглобулинемии, злокачественной опухоли простаты, ишемической болезни сердца.

Липопротеины. Нормальные соотношения и содержание отдельных компонентов по данным электрофореза – в табл. 7. Типы гиперлипидемий и свойственные им изменения уровня липопротеинов – в табл. 7.

α -Липопротеины (ЛПВП). Н. В сыворотке взрослых – 1,5-3,3 г/л.

↑ при хроническом алкоголизме.

↓ при наследственных состояниях (болезнь Тэнжи, семейный дефицит ЛХАТ), приобретенных заболеваниях (обтурационная желтуха, цирроз, лимфогранулематоз, нефротический синдром, муковисцидоз, длительное парентеральное питание, малярия).

β -Липопротеины (ЛПНП). Н. В сыворотке – 28-53% от суммы всех липопротеинов.

↓ гиперлипидемии типа II, пангиполипидемии (синдром мальабсорбции, тяжелое голодание, муковисцидоз).

Пре- β -липопротеины (ЛПОНП). Н. В сыворотке у взрослых – 3,0-5,0 г/л (мужчины) и 2,5-4,0 г/л (женщины).

↓ при гиперлипидемии IV и V типов, пангиполипидемии.

Магний. Н. В сыворотке – $0,82 \pm 0,12$ ммоль/л.

↑ при дегидратации, острой и хронической почечной недостаточности, гипокортицизме, травме тканей, гипотиреозе, гипoadостеронизме, избыточном поступлении антацидных, слабительных средств, после введения глюкозы, отравления щавелевой кислотой.

↓ при ограниченном поступлении или нарушении всасывания магния, тетании, остром панкреатите, гипопаратиреозе, гипертиреозе, хроническом алкоголизме, хроническом гломерулонефрите, гипокальциемии любого происхождения, гиперальдостеронизме, диабетическом ацидозе, во 2-м и 3-м триместрах беременности, при избыточной лактации, поносе, рвоте, инфузионной терапии растворами без магния, лечении диуретиками.

α_2 -Макроглобулин. Н. В сыворотке, г/л – 1,50-3,50 (мужчины), 1,75-4,20 (женщины).

↑ при циррозе, остром и хроническом гепатите, сахарном диабете, нефротическом синдроме, приеме эстрогенов и пероральных контрацептивов.

↓ при гастроэнтеропатии с потерей белка, дефиците белка в пище, ДВС-синдроме и фибринолитической терапии.

Медь. Н. В сыворотке, мкмоль/л – 10,99-21,08 (мужчины), 12,56-24,34 (женщины).

↑ при приеме пероральных контрацептивов, эстрогенов; лейкозе, гемохроматозе, билиарном циррозе, брюшном тифе, лимфогранулематозе, туберкулезе легких, мегалобластной и апластической анемии, большой и малой талассемии, ревматической атаке, остром инфаркте миокарда, анкилозирующем спондилите, гипотиреозе, коллагенозах, травмах и злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта, легких, костной ткани, молочной железы, шейки матки и кроветворной системы.

↓ при болезни Вильсона-Коновалова, спру, синдроме Менкеса, нефротическом синдроме, некоторых железодефицитных анемиях, ожогах, диспротеинемиях, недостаточности белкового питания, хронической ИБС.

Меланин. Н. В моче – не обнаруживается.

↑ при меланоме у 25% больных, чаще – при обширных метастазах в печень.

Метгемоглобин. Н. В цельной крови – 9,3-37,2 мкмоль/л ($0,78 \pm 0,37\%$ от общего Нb).

↑ наследственный дефицит НАДФ-редуктазы (диафоразы), реже – глутатионредуктазы, наличие вариантов М-гемоглобина (в этих случаях реакция на лечение аскорбиновой кислотой или метиленовым синим отсутствует).

N'-метилникотинамид. Н. В моче взрослых – 1,32-3,54 ммоль/л, при беременности – выше. при дефиците витамина РР (никотиновой кислоты).

Миоглобин. Н. В сыворотке – не выше 95 нг/мл, в моче – не более 4 мкг/24 ч.

↑ в крови – при инфаркте миокарда (уже через 1,5 ч после начала болевого приступа и через 6 ч – у всех больных с крупноочаговым инфарктом), ишемии и раздавливании мышц, окклюзиях, тромбозах и эмболии магистральных вен конечностей, тяжелых мышечных упражнениях, миастении, атрофии от бездействия или в результате денервации мышечных волокон, алкоголизме, острых алкогольных миопатиях; под влиянием барбитуратов, транквилизаторов, наркотиков, окиси углерода, при гипокалиемии, синдроме злокачественной гипертермии, гипотиреозе, гипопаратиреозидизме, патологии мембран.

↑ в моче – при идиопатических миоглобинуриях, белой горячке, астматическом статусе, тетанусе, миоклонусе, гипо- и гипертермии, инфекциях, действии стрихнина, амфетамина, аспирина, тифозной и противостолбнячной вакцины, солей лития, ртути, парацетамола, болиголова.

Молочная кислота (см. Лактат).

Мочевая кислота. Н. В сыворотке – 0,12-0,24 ммоль/л, в моче – 1,48-4,43 мкмоль/24 ч.

↑ при подагре, обширном распаде тканей, тяжелых инфекциях, почечной недостаточности, лейкозе, мие-

ломной болезни, полицитемии, лимфоме, токсикозах беременности, псориазе, поликистозе почек, ожирении, гипертонической болезни, сахарном диабете, алкоголизме, гипопаратиреозе, акромегалии, саркоидозе, заболеваниях печени, лучевой болезни, под воздействием аскорбиновой кислоты, барбитуратов, фруктозы, фуросемида, глюкозы, слабительных, адреналина, норадреналина, салицилатов, никотиновой кислоты (большие дозы), кортикостероидов, а также при врожденных энзимдефектах метаболизма пуриновых нуклеотидов.

↓ при болезни Вильсона-Коновалова, злокачественных новообразованиях, ксантинурии.

Мочевина. *Н. В сыворотке – 2,5-8,3 ммоль/л, в моче – 333-583 ммоль/24 ч.*

↑ в сыворотке – при обогащенном белком питании, острой гемолитической анемии, диабетической коме, краш-синдроме, нарушении функции почек, тяжелой сердечной недостаточности, гипопаратиреозе, стрессе, шоке, синдроме Торна, остром инфаркте миокарда, желудочно-кишечных кровотечениях, рвоте, поносе, отравлении хлороформом, фенолом, щавелевой кислотой, соединениями ртути, при приеме нефротоксических препаратов. ↓ при рационе с низким содержанием белка, парентеральном питании, тяжелых заболеваниях печени, наследственных дефектах биосинтеза мочевины.

↑ в моче – рацион с высоким содержанием белка, гипертиреоз, послеоперационные состояния.

↓ у растущих здоровых детей, при беременности, гепатопатии с нарушением биосинтеза мочевины.

Мукополисахариды. Обнаружение. В моче свежeverделенной – не определяются.

↑ при мукополисахаридозах всех типов, заболеваниях почек с мукопротеинурией, выраженном разрушении соединительной ткани (особенно рахит, синдром мальабсорбции с остеомалацией, злокачественные новообразования с обширными метастазами, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Марфана).

Натрий . Н. *В сыворотке – 130-157, в эритроцитах 13,5-22,0, в спинномозговой жидкости – 83-150, в слюне – 5,2-24,4, в поте – 10-40 мкмоль/л, в моче – 130-260 мкмоль/24 ч.*

↑ в сыворотке – при потерях с водой через кожу (профузное потоотделение), через легкие (длительная гипервентиляция), желудочно-кишечный тракт (рвота, понос, демпинг-синдром), почки (несахарный диабет, диабетический ацидоз), при повышенной задержке натрия (гиперальдостеронизм, болезнь Иценко-Кушинга, мозговые травмы), при поражениях гипоталамуса, избыточном введении солевых растворов, лечении кортикотропином, глюкокортикоидами.

↑ в моче – при постменструальном диурезе, надпочечниковой недостаточности, нефрите с потерей солей, почечном канальцевом ацидозе, лечении диуретиками, сахарном диабете и алкалозе.

↑ в поте – при муковисцидозе, адиссоновой болезни, несахарном диабете, гипопаратиреозе.

↑ в слюне – при муковисцидозе, ревматоидном артрите.

↓ в сыворотке – при рвоте, поносе, повышенном потоотделении, злоупотреблении диуретиками, нефропатии с потерей солей, метаболическом ацидозе, отеках и асците, нефротическом синдроме, гипотиреозе, гипокортицизме, гипоальдостеронизме, пангипопитуитаризме, гипергликемии, психогенной полидипсии, раннем токсикозе беременных, синдроме Торна, ожоговой болезни.

↓ в моче – при предменструальной задержке воды и натрия, гиперкортицизме, застойной сердечной недостаточности, несахарном диабете, экстраренальной потере натрия после операций, стресс-синдроме, лечении стероидными гормонами.

↓ в поте – при гиперкортицизме.

↓ в слюне – при застойной сердечной недостаточности, гиперфункции надпочечников.

Оксалаты. Н. *В сыворотке – 1,0-2,4 мкмоль/л, в моче – 91-456 мкмоль/24 ч.*

↑ при врожденной первичной гипероксалурии, сахарном диабете, циррозе печени, саркоидозе, стеаторее, нарушении функции панкреас, целиакии, избыточном росте бактерий в кишечнике, резекции подвздошной кишки, заболеваниях желчных путей, тонкой кишки. при почечной недостаточности.

11-оксикортикостероиды (11-ОКС). Н. *В сыворотке – 130-230 мкг/л (общие), связанные с белками – 129-203, свободные – 11-32 мкг/л, кортикостерон – 3,8-66,5 нмоль/л.*

↑ при стресс-реакции любого происхождения, гиперкортицизме, в третьем триместре беременности.

↓ адиссоновой болезни, вторичной надпочечниковой недостаточности, поражении гипофиза, ревматоидном артрите, бронхиальной астме.

17-оксикортикостероиды (17-ОКС). Н. *В плазме – 50-200 мкг/л, в моче – 4,1-13,7 мкмоль/24 ч (суммарно).*

↑ при болезни Иценко-Кушинга, аденоме и раке надпочечников, эктопической продукции кортикотропина, стрессе, ожирении, беременности, тяжелой артериальной гипертонии, акромегалии, тиреотоксикозе, любом остро протекающем заболевании, при введении гонадотропинов.

↓ при адиссоновой болезни, врожденной гипоплазии надпочечников, гипопитуитаризме, гипотиреозе, введении кортикостероидов, эстрогенов, морфина, пероральных контрацептивов.

Осмоляльность. Н. *В сыворотке – 275-295, в моче – 500-1400 мосмоль/кг.*

↑ при диабетической некетоацидотической коме, истощении запасов воды в организме, диабетическом кетоацидозе, алкогольной интоксикации, демпинг-синдроме, несахарном диабете, гиперкальциемии, поражении мозга.

↓ при гипофункции коркового слоя надпочечников, пангипопитуитаризме, водной интоксикации, ожогах.

Паратгормон. Н. В сыворотке – $42,6 \pm 9,31$ пмоль/л.
 ↓ при гиперпаратиреозе, хронической почечной недостаточности.

Пепсиноген. Н. В сыворотке – 133 ± 9 мкг/л.
 ↑ при язве 12-перстной кишки и желудка, синдроме Золлингера-Эллиота, избыточной продукции гастрина.
 ↓ при атрофическом гастрите, постгастроэктомическом состоянии, пернициозной анемии, опухоли желудка, адиссоновой болезни, почечной недостаточности.
Одновременное определение гастрина обеспечивает полную специфичность диагностики атрофического гастрита.

Пируват (пировиноградная кислота). Н. В крови – $45,6-114$ мкмоль/л (отношение лактат/пируват = 10/1).
 ↑ при бери-бери, поздней стадии заболеваний печени, тяжелой сердечной недостаточности, уремии, сахарном диабете, диабетическом кетоацидозе, гепатоцеребральной дистрофии, дыхательном алкалозе, рассеянном склерозе, отравлении мышьяком, препаратами ртути, недостаточности пируваткарбоксилазы, болезни Гирке.

Плазминоген. Н. В сыворотке – 476 ± 88 мг/л, в плазме – 484 ± 75 мг/л.

↑ при повышенной физической нагрузке, приеме анаболических стероидов, эстрогенов, пероральных контрацептивов, при беременности.

↓ при фибринолитической терапии, синдроме ДВС, тяжелых заболеваниях печени, некрозе паренхимы печени.

Порфобилиноген. Н. В моче – $0-8,8$ мкмоль/24 ч.
 ↑ при острой перемежающейся порфирии, «пестрой» порфирии (во время кризиса), наследственной копропорфирии, заболеваниях печени (незначительный прирост).

Прогестерон. Н. В сыворотке, нмоль – $0,38-0,95$ (мужчины), у женщин в фолликулиновую фазу – $0,06-2,86$, в лютеиновую – $19,08-95,4$, при беременности – $47-159$ (1-й триместр) и $254-636$ (3-й триместр), в менопаузу – $0,09-0,95$.

↑ при гиперплазии надпочечников, опухоли яичника, хорионэпителиоме, пузырном заносе.

↓ при угрозе выкидыша, синдроме галактореи-амеории при приеме препаратов простагландина $F_{2\alpha}$, этинилэстрадиола, пероральных контрацептивов.

Протаминсульфатный тест. Н. В плазме – отрицательный результат во всех разведениях протаминсульфата.

↑ (появление геля или нитей в любом из разведений) – признак повышения содержания растворимых комплексов мономерного фибрина и ранних продуктов деградации фибрина /ПДФ/, что наблюдается при остром внутрисосудистом свертывании крови, массивных тромбозах.

Протопорфирин. Н. В эритроцитах – $< 0,89$ мкмоль/л эритроцитов.

↑ при эритропоэтической протопорфирии, воздействиях, снижающих включение железа в гем (дефицит

железа, инфекции и отравление свинцом), врожденной эритропоэтической порфирии, лимфогранулематозе, лейкозе, азотемии, гемолитической анемии.

С-реактивный белок (СРБ). Н. В сыворотке $6,8-8,2$ мг/л.

↑ при острых воспалительных заболеваниях, опухолях, остром инфаркте миокарда, некоторых вирусных инфекциях и иммунодефицитных состояниях (небольшое повышение), в ранние сроки беременности.

Ревматоидный фактор (латекс-тест). Н. В сыворотке – не определяется.

Появляется при ревматоидном артрите, синдроме Шегрена, болезни Вальденстрема, саркоидозе, коллагенозах, дерматомиозите, подостром эндокардите, гепатите, циррозе печени, туберкулезе, сифилисе. *Желательно появление ревматоидного фактора подтвердить определением титра (титры $\leq 1:80$ сомнительны).*

Ренин. В плазме взрослых – $1,08 \pm 0,25$ мкг/(л.ч). До 2-4 года, в 7-9 лет – выше примерно в 2 раза.

↑ при вторичном гиперальдостеронизме, гипокалиемических состояниях с нормальным артериальным давлением, алиментарном истощении запасов натрия.

↓ при поражениях коры надпочечников (состояния с повышенным артериальным давлением – первичный гиперальдостеронизм или идиопатический гиперальдостеронизм в связи с двусторонней гиперплазией надпочечников), рак надпочечников с избыточной продукцией минералокортикоидов; без поражения коры надпочечников – состояния с повышенным артериальным давлением (гипертоническая болезнь с низким уровнем ренина, поражение паренхимы почек, синдром Лидлла, применение солодкового корня или минералокортикоидов), вегетативные нарушения с постуральной гипертензией, адренэргическая блокада, гиперкалиемия.

Сахароза. Н. В сыворотке, плазме – $1,75$ мкмоль/л.

↑ при употреблении большого количества сахара, непереносимости лактозы.

Свертывание крови, факторы

(обозначения: У – удлинение, С – сокращение, ф – фактор)

Нормальные значения показателей состояния гемостаза

Сосудисто-тромбоцитарный компонент

Резистентность капилляров.

1. Манжеточная проба (по Борхгревингу): норма – число петехий не выше 10; от 1 до 20 – слабо положительна, 20-30 – положительна, более 30 – резко положительна.
2. Время кровотечения (вариант Дьюка) – в норме продолжительность не более 5 мин (обычно 2-4 мин), резко удлинено при выраженных тромбоцитопениях и качественной неполноценности тромбоцитов, особенно при болезни Виллебранда; при гемофилиях нормально или слегка удлинено, при тяжелых тромбогеморрагических синдромах или гипергепарине-

мии – резко удлинено. Метод не является особо чувствительным.

3. Время кровотечения (по Борхгревинг-Уоллеру) – в норме первичное время кровотечения – 10-12 мин (так как результат зависит от качества скарификатора, следует устанавливать нормы для данной лаборатории); резкое удлинение при тромбоцитопениях и тромбоцитопатиях, при болезни Виллебранда; вторичное время кровотечения в норме не более 2 мин; при перечисленных выше состояниях, при гемофилиях А и В, дефиците факторов V или X – удлинено.

Тромбоциты и мегакариоциты

1. Количество тромбоцитов в крови (G. Brecher et al.) в норме от 174 000 до 426 000 клеток/мкл ($(174-426) \times 10^9/\text{л}$).
2. Размер тромбоцитов (Н. С. Тимакина, Н. П. Тимакин): микроформы (диаметр менее 2 мк) – 2-15%, мезоформы (2-4 мк) – 82-89%, макроформы (более 5,5 мк) – не более 1% от общего числа тромбоцитов. При гиперпродукционных тромбоцитопениях средний диаметр увеличивается, при гипопродукционных – уменьшается; при тромбоцитодистрофии Бернара-Сулье, при болезни Мея-Хеглина преобладают мегалотромбоциты (7-9 мк), при синдроме Вискот-Олдрича – микротромбоциты (менее 2 мк).
3. Мегакариоциты в пунктатах костного мозга (И. А. Касирский, Г. А. Алексеев):

Типы клеток	Абсолютные величины	В % к общему числу клеток
Мегакариобласты	4,4	2-6
Промегакариоциты	5,6	4-8
Мегакариоциты разной степени зрелости	51,0	43-63
Инволютивные формы	6,4	4-9
Свободные ядра	10,4	6-13
Дегенеративные формы	45,5	–

Количество клеток мегакариоцитарного ряда снижается при гипорегенераторных тромбоцитопениях, растет – при иммунных формах, а также формах, обусловленных мацерацией и ускоренным депонированием тромбоцитов (спленомегалия, синдром портальной гипертензии, гигантские гемангиомы, массивное тромбообразование). Особенно увеличивается число клеток этого ряда при миелопролиферативных заболеваниях (эритремия, геморрагическая тромбоцитемия и др.).

4. Мегакариоциты в срезах костного мозга (микроскопическое исследование): уменьшение числа мегакариоцитов на фоне общей гипоплазии (апластические анемии, панмиелофтиз), лейкомоидной гипоплазии (острые лейкозы), опухолевой (метастазы рака, миеломная болезнь); увеличение – при большинстве иммунных тромбоцитопений.

5. Ретенция тромбоцитов (адгезивность) к стеклу (E. W. Salzman): в норме от 20 до 50%, снижение – при врожденных и симптоматических тромбоцитопатиях. Ретенция к стекловолокну (Т. А. Одесская и соавт.): норма – 20-45%, снижение – при тех же состояниях. Повышение диагностического значения не имеет.

6. Агрегационные свойства тромбоцитов (В. П. Балуда с соавт.) оценивают по графической записи снижения оптической плотности богатой тромбоцитами плазмы в присутствии агрегирующего агента: коллагена, АДФ в больших и малых концентрациях, адреналина, тромбина и ристоцетина.

Показатели агрегации выражают в процентах по отношению к средним нормальным величинам: для разных агрегирующих агентов это составляет от 55 до 145 %. Отсутствие или снижение агрегации – признак качественной неполноценности тромбоцитов или их дисфункции. Нарушение всех или большинства агрегационных функций – тромбастения Гланцмана, эссенциальная атромбия II типа и др. Отсутствие второй волны на агрегатограммах означает нарушение «реакции высвобождения». Нарушение только ристоцетин (ристомицин)-агрегации наблюдается при молекулярных вариантах болезни Виллебранда и макроцитарной дистрофии Бернара-Сулье. В первом случае нарушение устраняется добавлением к исследуемой плазме небольшого количества нормальной бестромбоцитной плазмы, во втором – не устраняется этим приемом.

Чрезмерно высокая АДФ-агрегация – указание на повышенный тромбогенный риск (атеросклероз, сахарный диабет, гиперлипидемия и др.).

Метод V. A. Howard et al. в модификации В. Г. Лычева: результат выражается в виде суммирующего индекса агрегации тромбоцитов (СИАТ). В этом варианте не учитывается динамика процесса, но точность и воспроизводимость выше; существенно и то, что оценивается результирующая процесса.

Нормальные величины СИАТ при коллаген-агрегации – 62,7-87,9%, при АДФ-агрегации – (большие дозы) – 53,1-93,1, тромбин-агрегации – 52,6-93,4, ристоцетин-агрегации – 48,1-91,7%.

Снижение СИАТ наблюдается при первичных и симптоматических тромбоцитопатиях и тромбоцитопатиях потребления. Повышение СИАТ происходит при склонности к тромбозу.

Микроскопическое исследование агрегации (модификация Н. И. Тарасова). Нормы при использовании АДФ («Реанал») в концентрации 1,5 мг/мл: отдельно лежащие тромбоциты – 5 500-9 500, малые агрегаты – 1 710-3 450, средние агрегаты – 430-1 460, большие агрегаты – 2,5-11,3.

Снижение показателей происходит при качественной неполноценности тромбоцитов (либо полная блокада, либо позднее наступление агрегации – после 10-й минуты); рост показателей – при претромбозах, латентных тромбозах и ДВС-синдроме.

В поздних стадиях ДВС может наблюдаться и снижение агрегации за счет ее осуществления в кровотоке.

7. Ретракция кровяного сгустка (В. П. Балуда с соавт.): нормальная – 48-64%, недостаточная – при тромбоцитопениях (менее 100 тыс. клеток/мкл), некоторых видах неполноценности тромбоцитов и увеличении гематокритного показателя.
8. Степень ретракции (по Токантинсу): норма – 78,1% (метод неприменим при резком замедлении свертывания крови).
9. Сила ретракции сгустка (А. С. Шитикова с соавт.) в норме равна $488 \pm 28,6$ мг, или 5,58% на 30-40 мин.
10. Фактор P_3 (по З. С. Баркагану с соавт.) по данным лебетокс-кефалинового теста: при дефиците фактора P_3 время свертывания удлинено, но нормализуется эритрофосфатидом (аналог фактора Р). Если эритрофосфатид не устраняет дефекта – он вызван дефицитом факторов I, II, V или X (в этом случае удлинено и протромбиновое время).

Приводим пример записи и анализа результатов:

- контрольное лебетоксовое время – 32 с;
- контрольное лебетокс-кефалиновое время – 20 с;
- лебетоксовое время больного – 50 с;
- лебетокс-кефалиновое время больного – 22 с.

Заключение: обнаруженное у больного удлиненное лебетоксовое время (по отношению к контролю) устранилось добавлением кефалина (22 и 20 с), следовательно, удлинение лебетоксового времени обусловлено дефицитом фактора 3 тромбоцитов.

11. Фактор Виллебранда (модификация О. Ф. Цигулевой). Его содержание оценивают по влиянию плазмы больного на ристоцетин-агрегацию отмытых тромбоцитов здорового человека, сопоставляя с кривой разведения нормальной плазмы.

Коагуляционный гемостаз

Показатели, характеризующие активность I и II фаз свертывания.

1. Время свертывания нестабилизированной крови (R. I. Lee, P. D. White). Норма в 1-й пробирке – 5-10, во 2-й – 8-12 мин; суммирующий показатель – 8-12 мин. Удлинение показателя – признак дефицита одного или более факторов свертывания или избытка антикоагулянта (выявляет только тяжелые формы дефицита). На ранних стадиях ДВС – укорочение, затем удлинение до полной несвертываемости.
2. Время рекальцификации (Bergerhof, Roka): норма – 60-120 с. Укорочение – активация, удлинение – снижение свертываемости.
3. Толерантность плазмы к гепарину (B. Sigg). Норма (при использовании кристаллического гепарина) – 6-9 мин. Сокращение указывает на дефицит антитромбина III, удлинение – на повышенную чувствительность к гепарину.
4. Силиконовое время свертывания цельной крови (H. Margulies, N. W. Barker): в норме – 16-20 мин

(желательно устанавливать норму по плазме доноров, так как показатели зависят от качества силикона). Укорочение – признак скрытой гиперкоагулемии, удлинение при дефиците факторов II или III фаз свертывания.

5. Активированное время рекальцификации (кефалиновое время плазмы – модификация 1-го ММИ им. И. М. Сеченова). Норма – 50-70 с; удлинение – при резко выраженной тромбоцитопении и некоторых видах тромбоцитопатий, связанных с дефицитом фактора 3 тромбоцитов, при выраженном дефиците плазменных факторов свертывания (кроме VII и XIII), при высоком уровне гепарина или других ингибиторов свертывания. Укорочение – признак гиперкоагулемии.
6. Протромбиновое (тромбопластиновое) время (протромбиновый индекс) по Quick. Норма: для протромбинового времени при активности препарата тромбопластина, равной 18 с, – 45-60 с, для протромбинового индекса – 90-105%; норма в процентах активности, установленной по кривой разведения пулированной плазмы, примерно в 2 раза ниже, чем протромбиновый индекс; удлиняется (индекс снижается) при плазменных дефектах внешнего пути образования протромбиназы (снижение активности факторов II, V, VII, X), при резкой гиперфибриногенемии и избытке антикоагулянтов.
7. Активированное парциальное (каолин-кефалиновое) тромбопластиновое время плазмы (модификация З. С. Баркагана). Норма – 60-70 с. Удлиняется при дефиците факторов VII, IX, X, при избытке антикоагулянтов. При тромбоцитопениях и тромбоцитопатиях не изменяется. Укорочение – признак гиперкоагулемии.
8. Аутокоагуляционный тест. По данным аутокоагуляционного теста вычерчивают аутокоагулограмму и определяют ряд ее параметров:

- А (свертывающая активность на 2-й минуте) – $15,4 \pm 2,9\%$ – отражает начальные этапы образования протромбиназы и тромбина;
- МА (максимальная свертывающая активность) – $100 \pm 1,1\%$;
- Т-1 (время достижения 1/2 от МА) – $3,7 \pm 0,2$ мин.;
- Т-2 (время достижения МА) – 10 мин.;
- Ф (время снижения параметра МА в 2 раза).

ИИТ (индекс инактивации протромбиназы и тромбина) равен значению МА, разделенному на свертывающую активность на 60-й минуте инкубации – $2,1 \pm 0,1$. Восходящая часть кривой отражает динамику нарастания и максимальную активность протромбиназы и тромбина, нисходящая характеризует скорость и интенсивность инактивации тромбина, т.е. активность антитромбинов и продуктов фибринолиза.

При дефиците факторов XII, XI, IX, VII, V, X или при избытке гепарина снижаются параметры А и МА, удлиняется время Т-1 и Т-2, при избытке антитромбина III

и значительной активации фибринолиза более круто снижается нисходящая ветвь и, следовательно, увеличивается ИИТ.

Дефицит фактора VII, тромбоцитопения или дефицит фактора 3 тромбоцитов не сказываются на показателях.

9. Тест генерации тромбопластина включает оценку времени свертывания в пяти рядах смесей: I ряд – адсорбированная плазма больного + сыворотка здорового + взвесь отмытых тромбоцитов здорового; II ряд – адсорбированная плазма здорового + сыворотка больного + отмытые тромбоциты здорового; III ряд – адсорбированная плазма больного + сыворотка больного + тромбоциты здорового; IV ряд – адсорбированная плазма здорового + сыворотка здорового + тромбоциты больного; V ряд – все компоненты из крови здорового (контроль).

При дефиците фактора VIII или при наличии ингибиторов внутреннего пути удлиняется время свертывания в I ряду.

При дефиците фактора IX или в присутствии ингибиторов внутреннего пути удлиняется время свертывания во II ряду.

При дефиците факторов VIII, IX или XI-XII, а также в присутствии соответствующих ингибиторов удлиняется время свертывания в III ряду.

При дефиците фактора 3 тромбоцитов нарушено свертывание только в IV ряду.

Удлинение оценивается во всех случаях по отношению к V ряду.

10. Потребление протромбина. Тест позволяет оценить количество протромбина, потребляемого в процессе свертывания крови:

- определение в плазме (В. П. Балуда с соавт.): норма – 50±6,0%;
- определение в цельной крови (М. А. Котовщикова, З. Д. Федорова): норма – 73-127%. Снижение – при тяжелых формах гемофилии А и В, выраженном дефиците факторов X, V и II, при антикоагулянтной терапии.

11. Фактор XII (O. D. Ratnoff). Содержание его в исследуемой плазме устанавливается путем сопоставления с нормальной (по кривой разведения) и выражается в процентах. Норма – 70-150%. Снижение может быть связано с врожденным дефектом или с нарушением синтеза (заболевания печени), с появлением иммунного ингибитора. Высокая активность – при латентном свертывании крови в сосудистом русле (тяжелые воспалительные процессы, отморожения, ожоги).

12. Фактор XI (S. I. Rapaport e. a.) определяют по тому же принципу, что и фактор XII, выражая активность тем же способом. Норма – 70-140% (0,7-1,4 ед./мл). Снижение наблюдается при наследственном нарушении синтеза (РТА-недостаточность, болезнь Рожденталя или гемофилия С), а также при появле-

нии иммунного ингибитора, при нарушениях синтеза (заболевания печени, гепатотоксические яды).

13. Факторы VIII и X (J. P. Soulier, M. G. Larrieu). Для определения необходима плазма больного с дефицитом одного из этих факторов. Количественное выражение основано на сопоставлении с кривыми разведения нормальной плазмы. Норма – 70-150% для каждого из них. Снижение уровня – свидетельство наследственной недостаточности или присутствия иммунного ингибитора.

14. Иммунные ингибиторы факторов VIII и IX. Выявление ингибиторов основано на оценке степени изменения результатов определения этих факторов в нормальной плазме при смешивании ее с исследуемой. (1:1). При отсутствии ингибитора активность факторов VIII или IX в нормальной плазме и в той же плазме, смешанной с плазмой больного, одинакова. Снижение активности фактора в пробах – признак присутствия ингибитора.

Содержание ингибитора выражают как разницу между процентным (или в единицах активности) содержанием этих факторов в пробе без добавки плазмы больного и в пробе, смешанной с плазмой больного. Разницу делят на 10 и получают показатель содержания ингибитора.

15. Иммунные ингибиторы факторов XII и XI выявляют в такой же системе, какая используется для определения содержания самих факторов, используя принцип, описанный в п. 14. Применяют тот же способ выражения активности.

16. Фактор V (P. A. Owren в модификации). Нормальное содержание – от 70 до 140%. Снижение – при наследственном дефиците (гипоакцелеринемия или парагемофилия), при тяжелых поражениях печени с нарушением белоксинтезирующей функции, при внутрисосудистом свертывании (потребление), а также при чрезмерной активации фибринолиза.

17. Фактор X (З. С. Баркаган, Л. П. Цывкина). Раздельное определение фактора X достигается тем, что в исследуемую плазму вносят яд гюрзы, перекрывающий дефицит фактора VII. Норма – 70-140%. Снижение – при генетически обусловленном дефиците, при состояниях, вызывающих дефицит витамин К-зависимых факторов свертывания.

Конечный этап свертывания крови и продукты паракоагуляции

1. Тромбиновое время (R. M. Biggs, R. G. Macfarlan). Подбирают раствор тромбина, который свертывает нормальную пулированную плазму за 15-18 с, и с его помощью определяют тромбиновое время исследуемой плазмы. Удлинение – при гипофибриногенемии и избытке антитромбинов, при накоплении продуктов фибринолиза и некоторых молекулярных аномалиях фибриногена, в небольшой степени – и при парапротеинемии.

Полная несвертываемость в этой пробе наблюдается при значительной гипергепаринемии (устраняется протаминсульфатом) и при остром тяжелом ДВС-синдроме.

2. Рептилазовое время плазмы – время свертывания плазмы при добавлении рептилазы (тромбиноподобный фермент из яда змей).

Нормальное время (способ J. Soria e. a.) – 17-20 с. Удлинение – при резкой гипофибриногемии, дисфибриногемии, при накоплении в плазме ПДФ и растворимых комплексов мономерного фибрина [РКМФ]. Не изменяется при гипергепаринемии и избытке антитромбина III.

3. Фибриноген (J. Parfentjev). Метод основан на высвобождении фибриногена сульфатом аммония, что позволяет определять суммарное содержание фибриногена, включая и несвертываемый тромбином. Норма – 2,0-4,5 г/л. Полезно сочетать определение этим способом с коагуляционным определением.

4. Фибриноген по Р. А. Рутберг. Метод основан на оценке количества осажденного под действием тромбина белка – коагулирующего фибриногена. Норма – 2,0-4,0 г/л. У здоровых людей оба метода дают близкие результаты. При блокаде свертывания (дисфибриногемия, гиперфибринолиз) выявляется разница в пользу первого метода (п. 3), что свидетельствует о наличии несвертываемого фибриногена (ДВС-синдром и гиперфибринолиз, дисфибриногемии).

5. Фактор XIII (Р. Е. Sigg). Метод основан на оценке степени растворения 5М мочевиной сгустков, образованных в исследуемой плазме в присутствии возрастающих количеств монойодуксусной кислоты: полное растворение – 0 баллов, едва начавшееся – 3 балла. Сумма баллов, полученная при проведении пробы с четырьмя нарастающими концентрациями монойодуксусной кислоты при учете результатов на 30-, 45-, 60- и 90-й минутах принимается в пулированной нормальной плазме за 100%. Результат выражают в процентах от нормы.

Снижение уровня фактора XIII выявляется у больных с врожденным дефицитом, при тяжелых поражениях печени, лучевой болезни, тяжелых операциях.

Основные физиологические антикоагулянты

1. Гепарин (экспресс-метод J. P. Sauler). Норма – 2,5 мкг/мл (0,24-0,60 ед./мл). Используется для контроля над эффективностью действия гепарина. Снижение уровня гепарина – признак претромботического состояния; гипергепаринемия – при анафилактическом и гетеротрансфузионном шоке.

2. Антитромбин III (модификация К. М. Бишевского). Норма – 85-110%, снижение – при наследственной тромбофилии, гемоцистинурии, гиперлипидемиях и приобретенных заболеваниях (атеросклерозе, ишемической болезни сердца, нефротическом синдроме,

вообще – при заболеваниях почек с высоким риском тромбообразования).

3. Продукты деградации фибрина или ПДФ (N. Guest). Норма – 7,3-3,9 мг% (0,073 г/л), повышение – признак ускоренного свертывания.

4. Этаноловый и протаминсульфатный тесты. Наличие положительной пробы (проб) – свидетельство появления в крови растворимых комплексов мономерного фибрина с фибриногеном – признак свершившегося свертывания (или его ускорение по сравнению с нормой).

5. Ристомидин (ристоцетин) – положительный фибриноген (Л. П. Цывкина, И. Л. Маркина). Норма – 0,06-0,09 г/л, снижение и повышение содержания возможны при дисфибриногемиях, только увеличение – при накоплении РКМФ. Отсутствие – при истинной афибриногемии (в отличие от полной блокады свертывания, вызванной накоплением РКМФ в ходе ДВС-синдрома).

Фибринолитическая система крови

1. Активность фибринолиза в эйглобулиновой фракции плазмы (Е. Kowalski e. a.). Полный лизис в норме – за 230-370 мин. Укорочение – признак активации, удлинение – признак подавления фибринолиза независимо от активности антиплазминов.

2. Плазминоген в плазме (модификация И. К. Слобожанкиной, З. Д. Федоровой). Норма – лизис за $10 \pm 0,5$ мин (экспресс-метод).

3. Фибринолиз цельной плазмы (модификация Г. В. Андреевского). Норма – 12-15%. Отражает интегральное состояние фибринолитической системы (результат антагонистического действия плазмина и антиплазминов).

4. Активность антиплазмина (антифибринолизина) по М. А. Котовщиковой и В. Т. Плешакову. Норма – 70-130%.

1. Время свертывания по Ли-Уайт. Н. В цельной крови – 5-8 мин.

↑ после приема не прямых антикоагулянтов, гепарина, при дефектах системы свертывания.

↓ после приема пероральных контрацептивов, при повышении свертывающей активности (чувствительность теста невелика).

2. Время свертывания при использовании препарата «Стипвен» (яд гадюки Рассел). Н. В плазме – 10-17 с.

↑ при дефиците фф. I, II, V и некоторых видах дефицита ф. X; не изменены – при дефиците ф. VII.

Фактор I (фибриноген). Н. В цитратной плазме – 2-4 г/л.

↑ при воспалительных процессах, гепатите, миеломной болезни, опухолях, уремии, менструации, при состояниях после хирургических операций, нефрозе, ожогах, обтурационной желтухе, синдроме Шегрена, после рентгеновского облучения, приема эстрогенов, пероральных контрацептивов.

↓ при ДВС-синдроме, афибриногенемии, гипофибриногенемии, гиперфибринолизе, гемолитическом уремическом синдроме, хронических заболеваниях печени, атрофическом портальном и постнекротическом циррозе, шоке, ожоговой болезни, приеме анаболических стероидов, аспарагиназы.

Фактор II (протромбин). Н. В цитратной плазме с выражением в виде протромбинового индекса – 60-150% от значений, полученных в плазме здоровых людей.

↑ – указание на гиперкоагулемию.

↓ при дефиците или снижении активности фф. II, V, X и XII, лечении непрямыми антикоагулянтами, гиповитаминозе К.

Фактор IV (ионизированный кальций) Н. В плазме или цельной крови, ммоль/л – $1,3 \pm 0,08$ (кровь из пуповины венозная), 1,08-1,28 (кровь из пуповины), 1,0-1,28 (новорожденные), 1,12-1,23 (взрослые до 60 лет), 1,13-1,30 (после 60 лет).

См. также выше «Кальций».

Фактор V (Ас-глобулин). Н. В цитратной плазме – 60-150% от значений у здоровых людей.

↓ при врожденном дефиците (парагемофилия), приобретенном дефиците (ДВС, заболевания печени), наличии ингибиторов ф. V.

Фактор VII (проконвертин). Н. В цитратной плазме – 65-135% от значений у здоровых людей.

↓ при врожденном дефиците (наследственная гипопроконвертинемия), приобретенном дефиците (дефицит витамина К, заболевания печени), лечении салицилатами.

Фактор VIII (антигемофильный глобулин). Н. В цитратной плазме – 60-145% от значений у здоровых людей.

↑ как белок острой фазы, после интенсивной физической нагрузки (в 2-3 раза), в последнем триместре беременности.

↓ при гемофилии А, болезни Виллебранда, наличии специфических антител, ДВС-синдроме.

Фактор IX (плазменный компонент тромбопластина, кристмас-фактор). Н. В цитратной плазме – 60-140% от значения у здоровых людей.

↓ при гемофилии В (болезнь Кристмаса), заболеваниях печени, болезни Гоше, нефротическом синдроме.

Фактор X (ф. Стюарта-Прауера). В цитратной плазме – 60-130% от значений у здоровых людей.

↑ при приеме андрогенов, эстрогенов, пероральных контрацептивов.

↓ при врожденном дефиците, амилоидозе, злокачественных новообразованиях почек и надпочечников, заболеваниях печени, дефиците витамина К, действии фунгицидов.

Фактор XI (плазменный предшественник тромбопластина – РТА). Н. В цитратной плазме – 65-135 % от значений у здоровых людей.

↓ при гемофилии С.

Фактор XII (фактор Хагемана). Н. В цитратной плазме – 65-150% от значений у здоровых людей.

↑ после приема пероральных контрацептивов.

↓ при врожденном дефиците.

Фактор XIII (фибринстабилизирующий ф., фибриназа). Н. В оксалатной плазме по времени растворения сгустка в 1,34%-й щавелевокислой мочеvine – 55-85 с.

С – при врожденном дефиците, приобретенном дефиците (заболевания печени, ДВС, после приема изониазида, в связи с появлением спонтанного ингибитора, при миеломной болезни и наличии некоторых видов аномального фибриногена).

Фактор Флетчера (прекалликреин). Определение проводится в цитратной плазме – проба АЧТВ: заподозрить дефицит ф. Флетчера можно при удлинении АЧТВ, подтверждение дефицита – сокращение АЧТВ до нормальных величин после длительной инкубации плазмы (происходит полная контактная активация).

↓ при наследственном дефиците, тяжелых заболеваниях печени, уремии.

Таблица 8

Факторы свертывания
(минимальные уровни для остановки кровотечений
и проведения оперативных вмешательств)

Фактор свертывания	Для остановки кровотечения, %	Для проведения операции, %
Протромбин	10-15	20-40
Ас-глобулин	5-15	25
Проконвертин	5-10	10-20
Фактор VIII	25	25
Фактор IX	10-15	20-25
Фактор X	5-10	15-20
Фактор XI	5-15	15-20
Фактор XII	дефицит очень редко обуславливает кровотечения	
Фактор XIII	1-2	2-5

Секретин. Н. В сыворотке – 38 ± 7 нг/л (после приема пищи – выше в течение 45 мин – до 1200 нг/л).

↑ при синдроме Вернера-Моррисона, язве 12-типерстной кишки (до 400 и более нг/л).

Серотонин. Н. В цельной крови – 0,22-2,05 мкмоль/л.

↑ при метастазах карциноидной опухоли, локализованной в брюшной полости, карциноидном синдроме, демпинг-синдроме, острой кишечной непроходимости, остром инфаркте миокарда, введении ингибиторов моноаминоксидазы.

↓ при болезни Верльгофа в случае кровотечений, остром лейкозе, хроническом миело- и лимфолейкозе, поражениях паренхимы печени, холецистите, гиповитаминозе В₆, синдроме Дауна, нелеченной фенилкетонурии, при лечении резерпином.

Сиаловые кислоты. Н. В сыворотке – 0,180-0,220 усл. ед. или 2,00-2,36 ммоль/л (по нейраминовой кислоте).

↑ при опухолях, особенно спинного мозга, инфаркте миокарда, туберкулезе, эндокардите, лейкемии, лимфогранулематозе, нефротическом синдроме, остеомиелите, паренхиматозных поражениях печени, обтураци-

онной желтухе, коллагенозах и других заболеваниях с деструкцией соединительной ткани.

↓ при пернициозной анемии, гемохроматозе, болезни Вильсона-Коновалова.

Соматотропный гормон (соматотропин). Н. В сыворотке – 0-118 пмоль/л (у женщин и новорожденных выше в 2-5 раз).

↑ при гигантизме, гиперпитуитаризме, акромегалии, эктопической продукции гормона (опухоли желудка, легкого), почечной недостаточности, стрессе, голодании, физической нагрузке, приеме кортикотропина, инсулина, глюкагона, эстрогенов, амида никотиновой кислоты, пероральных контрацептивов.

↓ гипопитуитаризме, гипофизарной карликовости, гиперкортицизме, синдроме Кушинга, лечении кортикостероидами, резерпином, хлорпромазином.

Среднемолекулярные пептиды (молекулы средней массы). Н. В сыворотке – 0,180-0,250 усл. ед. (при A_{254} нм), 0,260-0,380 усл. ед. (при A_{280} нм).

↑ при инфаркте миокарда, хронической почечной недостаточности, уремии (в 8 раз), гнойных менингитах, острой артериальной ишемии конечностей, острым панкреатите, краш-синдроме, интоксикациях, ожогах.

Тестостерон. Н. В сыворотке, нмоль/л: общий – $19,85 \pm 4,7$ (мужчины), $1,28 \pm 0,35$ (женщины); свободный – 1,8-3,7% от общего (мужчины) и 1,1-2,4% (женщины). В моче: 173-468 нмоль/24 ч (мужчины), 6,9-41,6 (женщины).

↑ при опухолях и гиперплазии коры надпочечников, экстрагонадных продуцирующих гонадотропин опухолях у мужчин, вирилизующих опухолях яичников, арренобластоме, вирилизующей лютеоме, адреногенитальном синдроме, при приеме барбитуратов, эстрогенов, гонадотропина (у мужчин) и пероральных контрацептивов.

↓ при анорхизме, гипогенитализме, крипторхизме, гепатотестикулярном синдроме, синдроме Дауна, уремии, миотонической дистрофии, печеночной недостаточности, синдроме Клейнфельтера, синдроме Каллмана, при приеме андрогенов, дексаметазона (женщины), диэтилстильбэстрола, дигоксина (мужчины), фенотиазина, циметидина, алкоголизме.

Тимоловая проба. Н. В сыворотке – 0-4 ед. по Шенк-Хохланд.

↑ при остром инфекционном гепатите (90-100% больных), токсическом гепатите, коллагенозах, малярии, вирусных инфекциях. В постгепатитном периоде повышенные значения сохраняются до 6 мес.

↓ при обтурационной желтухе.

Тиреотропный гормон (тиреотропин). Н. В сыворотке – 128 ± 28 пмоль/л.

↑ при первичном гипотиреозе, эктопическом образовании гормона, подостром тиреоидите, тиреоидите Хашимото, при введении препаратов лития, йодида калия, тиреолиберина.

↓ при вторичном гипотиреозе (поражения гипоталамогипофизарной системы), гипертиреозе (исключая тиреотропинпродуцирующие опухоли), при приеме ацетилсалициловой кислоты, кортикостероидов, гепарина (внутривенно), трийодтиронина.

Тироксин. Н. В сыворотке: общий – 62-155 нмоль/л, свободный – 10,3-31,0 пмоль/л.

↑ при гипертиреозе, состояниях с повышенным уровнем тиреотропного гормона, иногда при остром тиреоидите, гепатите, циррозе печени, приеме препаратов простагландинов F_2a , эстрогенов, героина, тиреоидных препаратов, тиролиберина, тиреотропина, пероральных контрацептивов.

↓ при гипотиреозе, состояниях со снижением продукции или потерями тиреотропина (нефротический синдром, хронические заболевания печени, энтеропатии), пангипопитуитаризме, приеме ацетилсалициловой кислоты, холестирамина, клофибрата, андрогенов, кортикостероидов, фенотиазина, сульфаниламидов, антибиотиков, трийодтиронина, йодида калия.

Транскортин. Н. В сыворотке – 15-20 мг/л.

↑ при гиперфункции надпочечников, на 2-м и 3-м триместрах беременности, при введении эстрогенов и пероральных контрацептивов.

↓ при гипофункции яичников, осложнениях беременности после 1-го триместра, при смерти плода, введении тестостерона.

Трансферрин (сидерофилин). Н. В сыворотке (г/л) $3,19 \pm 0,14$ г/л у мужчин и $3,3 \pm 0,16$ – у женщин.

↑ при большинстве хронических железодефицитных анемий, приеме эстрогенов, пероральных контрацептивов.

↓ при потере белка (нефроз), хронической почечной недостаточности, гастроэнтеропатиях, ожогах, злокачественных опухолях, острых и хронических воспалительных процессах, анемии на фоне хронической инфекции, гетерозиготной талассемии, квашиоркоре, тяжелых заболеваниях печени, приеме тестостерона, кортизона.

Триацилглицериды. Н. в табл. 9 (сыворотка крови здоровых людей, ммоль/л).

Таблица 9

Возраст, лет	Мужчины	Женщины
Новорожденные (кровь из пуповины)	0,11-1,11	
0-5	0,34-0,97	0,36-1,12
6-11	0,35-1,22	0,40-1,29
12-15	0,41-1,56	0,46-1,56
16-19	0,45-1,84	0,45-1,55
20-29	0,50-2,09	0,45-1,45
30-39	0,55-3,21	0,43-1,81
40-49	0,63-3,37	0,50-2,10
50-59	0,70-3,25	0,60-2,79

↑ при гиполипотеинемии типов I, IIb, III, IV и V, инфекционном гепатите, циррозе, обтурационной жел-

тухе, алкоголизме, остром и хроническом панкреатите, нефротическом синдроме, хронической почечной недостаточности, гипертонической болезни, остром инфаркте миокарда, хронической ИБС, тромбозе сосудов мозга, гипотиреозе, сахарном диабете, гликогенозах, плазмоцитоме, ксантоматозе, криоглобулинемии, беременности; при синдромах Дауна, Вернера, Дебре, Мориака, Вольмана; при приеме холестирамина, кортикостероидов, эстрогенов, пероральных контрацептивов, стрессе, диете с высоким содержанием углеводов.

Трийодтиронин. Н. В сыворотке: общий – 1,77-2,43, свободный – 3,54-10,16 нмоль/л.

↑ при гипертиреозе, зобе, связанном с дефицитом йода, повышении продукции тиреотропного гормона.

↓ при гипотиреозе, снижении продукции тиреотропного гормона, острых и подострых заболеваниях.

Трипсин. Н. В сыворотке – 10-60 мкг/л, 1-4 нмоль/(мин.л) или 17-67 нмоль/(с.л).

↑ при остром панкреатите, хронической почечной недостаточности.

↓ при хроническом панкреатите, раке панкреас, сахарном диабете.

Тромбиновое время

Тромбиновое время (R. M. Biggs, R. G. Macfarlan) – подбирают раствор тромбина, который свертывает нормальную пулированную плазму за 15-18 с, и с его помощью определяют тромбиновое время исследуемой плазмы. Удлинение – при гипофибриногемии и избытке антитромбинов, при накоплении продуктов фибринолиза и некоторых молекулярных аномалиях фибриногена, в небольшой степени – и при парапротеинемии.

Полная несвертываемость в этой пробе наблюдается при значительной гипергепаринемии (устраняется протаминсульфатом) и при остром тяжелом ДВС-синдроме.

β-Тромбоглобулин. Н. В плазме – 12-18 мкг/л.

↑ при тромбозе глубоких вен, сахарном диабете, нефротическом синдроме, преэклампсии, остром инфаркте миокарда. См. также «Гемостаз».

Тромбопластин (см. выше «Свертывание крови, факторы»).

Тромбоцитов агрегация, число (см. выше «Свертывание крови, факторы»).

Углерода двуокись. Н. В гепариновой плазме (анаэробные условия) – 23-29 ммоль/л (из артериальной), 19-24 ммоль/л (из венозной крови).

↑ при респираторном ацидозе, заболеваниях верхних дыхательных путей, метаболическом алкалозе после сильной рвоты при стенозе привратника, гипокалиемических состояниях, избыточном приеме щелочей.

↓ при компенсаторном респираторном ацидозе, метаболическом ацидозе при почечной клубочковой или канальцевой недостаточности, почечном канальцевом ацидозе с сопутствующим повышением ионов Cl в кро-

ви и нормальным анионным интервалом, поносе, кишечной фистуле, выводе мочеточника в подвздошную или толстую кишку, гипотонии, гипергидратации или других состояниях с недостаточной перфузией тканей.

Уробилиноген. Н. В моче – 0-6 мг/24 ч, в кале – 40-280 мг/24 ч.

↑ в моче при внутрисосудистом гемолизе, кровоизлияниях в ткани, поражениях клеток печени, действии гепатотоксических препаратов, портальном циррозе, застойной сердечной недостаточности, обтурации желчевыводящих путей за счет инфицирования, тяжелых инфекциях, синдроме Ротора, шунтовой гипербилирубинемии, постгастроэктомическом синдроме.

↑ в кале при гемолитической анемии, кровоизлиянии в ткани.

↓ в моче при обтурации желчных путей без их инфицирования, массивном поражении клеток печени, почечной недостаточности, у новорожденных и грудных детей.

↓ в кале при тяжелых заболеваниях печени, полной обтурации желчевыводящих путей, низкой концентрации гемоглобина, приеме внутрь антибиотиков.

Уропорфирин. Н. В моче – < 60 нмоль/24 ч.

↑ при врожденной эритропоэтической порфирии, наследственной копропорфирии, поздней кожной порфирии – значительный подъем; острой перемежающейся порфирии, «пестрой» порфирии, отравлении свинцом – менее выраженный подъем.

Фактор XIII. (см. «Свертывание крови, факторы»)

Ферритин. Н. В сыворотке, мкг/л – $96 \pm 7,6$ (мужчины), $45,5 \pm 4,6$ (женщины) (Н. Г. Дашкова, 1985).

– при состояниях, связанных с избыточным содержанием железа, нарушении синтеза глобулинов, гемолитической анемии, врожденной сидероахрестической анемии, приобретенной сидеробластической анемии, талассемии, отравлении оловом. В меньшей степени – при остром лейкозе, воспалительных процессах, остеомиелите, хронических инфекциях мочевых путей, лимфогранулематозе, раке молочной железы.

α-Фетопротеин. Н. В сыворотке – < 30 мкг/л.

↑ при раке печени, панкреас, толстой кишки и легкого, желудка, метастазах в печень, хорионэпителиоме, эмбриональной карциноме, алкогольном поражении печени, вирусном и хроническом активном гепатитах, воспалительных заболеваниях кишечника. Максимальный рост – на 30-й неделе беременности.

Фибрин. Продукты деградации (ПДФ). Фибриноген. (см. «Свертывание крови, факторы»).

Фибронектин. Фибронектин (поверхностный клеточный белок, способствует слипанию клеток и ретракции сгустка фибрина путем образования перекрестных связей, основные источники – эндотелий сосудов и макрофаги, родствен криофибриногену). Н. В плазме, сыворотке – 246-399 мг/л. 2-4 мкг/10⁹ тромбоцитов.

↓ при инфаркте миокарда на 1-2-е сут, синдроме Элерса-Данло, шоке, травме, ДВС.

Флетчера Фактор. (см. «Свертывание крови, факторы»).

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). Н. В сыворотке, МЕ/мл: – 3,4-15,8 (мужчины), женщины – 2,7-10,5 (фолликулярная фаза), 5,5-29,5 (середина цикла), 1,7-6,5 (лютеиновая фаза), 37-100 (менопауза), резкое снижение – при беременности. В моче, МЕ/24 ч – 3-22,5 (мужчины), женщины – 3-10 (фолликулиновая фаза), 3-3,9 (лютеиновая фаза), 7,8-160 (менопауза).

↑ при первичном гипогонадизме, синдромах Клейнфельтера, Тернера, кастрации, алкоголизме, агенезии яичников и яичек.

↓ при гипофункции гипоталамуса, вторичном гипогонадизме, невротической анорексии, раке простаты или яичников с продукцией эстрогенов или андрогенов, гемохроматозе, серповидно-клеточной анемии.

Фосфатаза кислая. Н. В сыворотке – 0,05-0,13 ммоль/(ч.л) по Боданскому и 0,24-0,60 – по Бессею и др.

↑ при повышенном разрушении тромбоцитов, гемолитических анемиях, прогрессирующей болезни Педжета, метастазах опухоли в кости, миеломной болезни, лимфогранулематозе, раке простаты, болезни Гоше и Нимана-Пика, инфаркте простаты, массаже простаты, опухоли желудка и молочной железы, тромбозах.

Фосфатаза щелочная. Н. В сыворотке – 0,5-1,3 ммоль/(ч.л) по Боданскому, 1-3 моль/(ч.л) по Бессею и др.

↑ при заживлении переломов, остеобластических костных метастазах, опухолях костного скелета, первичном и вторичном гиперпаратиреозе, холангите, синдроме Кушинга, саркоме Юинга, опухоли желчного пузыря, обтурации желчных протоков, хроническом персистирующем гепатите, абсцессах и хронических заболеваниях печени, метастазах в печень, язвенном колите, регионарном илеите, кишечных бактериальных инфекциях, стеаторее, язвенном колите, применении гепатотоксических средств.

↓ при гипотиреозе, скорбуте, выраженной анемии, кретинизме, накоплении радиоактивных веществ.

Фосфолипиды общие. Н. В сыворотке – 2,52-2,91 ммоль/л.

↑ при холестазе, вирусном гепатите, болезни Гирке, гиперлиппротеинемии типов IIa, IIb, алкогольном и билиарном циррозе, инфаркте миокарда, хроническом панкреатите, нефротическом синдроме.

↓ при тяжелом течении вирусного гепатита, гипертиреозе, болезни Тэнжи, абеталипопротеинемии, пернициозной анемии, наследственном сфероцитозе, серповидно-клеточной анемии, рассеянном склерозе.

Фосфор неорганический (Рн). Н. В сыворотке (табл. 10).

↑ при миеломной болезни, болезни Педжета, остеолитической (метастазы в кости), аддисоновой болезни, саркоидозе, синдроме Бернета, гипервитаминозе D, почечной недостаточности, гипопаратиреозе, псевдогипопаратиреозе, диабетическом кетоацидозе, злокачественной гиперпирексии после наркоза, акромегалии, при

приеме андрогенов, фосфатов, тетрациклина, пероральных контрацептивов.

↑ при алкогольном отравлении, гиперинсулинизме, диабетической коме, демпинг-синдроме, гиперпаратиреозе, гипопитарной карликовости, D-гиповитаминозе, приеме противосудорожных средств, кальцитонина, адреналина, эстрогенов, контрацептивов, фруктозы, глюкозы, инсулина.

Таблица 10

Содержание Рн в сыворотке, ммоль/л

Кровь из пуповины через:	
Тотчас после рождения	1,20-2,62
24 ч	1,13-2,78
24-48 ч	1,78-3,07
Дети до 1 г	1,45-2,10
Дети	1,45-1,78
Взрослые	0,87-1,45
Старше 60 лет, мужч.	0,74-1,20
Старше 60 лет, женщ.	0,90-1,32

Фруктоза. Н. В сыворотке – 55,5-333 мкмоль/л.

↑ при эссенциальной фруктозурии, наследственной непереносимости фруктозы.

Хиломикроны. Н. Сыворотка, взятая после 12-часового голодания, при отстаивании прозрачна, без верхнего кремового слоя.

↑ (сыворотка не прозрачна) при гиперлиппротеинемии I и V типа, небольшое помутнение – при III типе, при вторичных формах I типа (сахарный диабет, панкреатит, избыточная продукция кортикостероидов, гаммапатии), вторичных формах V типа (диабет, гипотиреоз, нефротический синдром, избыточная продукция кортикостероидов, анемия, гипопитуитаризм, лечение эстрогенами, злоупотребление этанолом, врожденная липодистрофия и гликогенозы).

↓ при абеталипопротеинемии.

Химотрипсин. Н. В сыворотке или плазме – около 10 мкг/л.

↓ при хроническом панкреатите, муковисцидозе, нарушении всасывания в кишечнике.

Хлориды. Н. В крови – 77-87 ммоль/л, сыворотке – 96-108; моче – 170-210 ммоль/24 ч.

↑ в сыворотке при гипогидратации, почечном канальцевом ацидозе, острой почечной недостаточности, несахарном диабете, метаболическом ацидозе, при поносах и потере бикарбонатов, респираторном алкалозе, первичном гиперпаратиреозе, травмах головы, гипофункции надпочечников, приеме ацетазоламида, андрогенов, кортикостероидов, холестирамина, эстрогенов, тиазидных диуретиков.

↓ в сыворотке при алкалозе гипохлоремическом, после удаления асцитической жидкости, ацидозе респираторном, избыточном потоотделении, длительной рвоте, нефрите с потерей солей, травмах головы, водной интоксикации, вообще при состояниях с увеличением объема внеклеточной жидкости, раннем токсикозе

беременных, ожоговой болезни, введении бикарбонатов, кортикостероидов, кортикотропина, диуретиков, слабительных теofilлина.

↑ в моче при адиссоновой болезни, постменструальном диурезе, нефрите с потерей солей, повышенном приеме соли, лечении диуретиками.

↓ в моче при потерях хлорида (рвота, кишечные фистулы, тяжелые заболевания, сопровождающиеся поносом), болезни Кушинга, терминальной стадии почечной недостаточности, ретенции соли при образовании отеков, повреждении мозга, профузном потоотделении, задержке хлоридов в послеоперационном периоде.

Холестерол общий. Н. В сыворотке, мкмоль/л – 3,63-8,03 (взрослые), 3,11-5,44 (подростки), 3,11-5,18 (дети), 1,37-3,50 (новорожденные), 1,17-2,59 (кровь из пуповины).

↑ при гиперлипопротеинемиях типа IIa, IIb и III, умеренно – при типах I, IV и V, а также при первичной экзогенной гиперлипопротеинемии, внутри- и внепеченочном холестае, гломерулонефрите, нефротическом синдроме, хронической почечной недостаточности, злокачественной опухоли панкреаса и простаты, гипотиреозе, подагре, гипертонической болезни, ИБС, остром инфаркте миокарда, беременности, сахарном диабете, анальбуминемии, дисглобулинемии, гликогенозах типа I, III, IV, синдроме Вернера, идиопатической гиперкальциемии, острой перемежающейся порфирии.

↓ при болезни Тэнжи, гиперпротеинемии, абеталипопротеинемии, циррозе и злокачественных опухолях печени, гипертиреозе, мальабсорбции, недостаточности питания, тяжелых острых заболеваниях, обширных ожогах, хронических обструктивных заболеваниях легких, лимфангиэктазии кишечника.

Холестерол в составе ЛПВП и ЛПНП. Н. (табл. 11)

↑ холестерина в составе ЛПВП при первичном билиарном циррозе, хроническом гепатите, алкоголизме и других хронических интоксикациях.

↓ холестерина в составе ЛПВП при сахарном диабете, заболевании почек и печени, гиперлипопротеинемии IV типа, острых бактериальных и вирусных инфекциях.

↑ холестерина в составе ЛПНП при гиперлипопротеинемиях типа IIa и IIb, нефротическом синдроме,

ксантоматозе, диабете, гипотиреозе, обтурационной желтухе, семейной и идиопатической гиперлипидемии.

↓ холестерина в составе ЛПНП при гиполипопротеинемии и абеталипопротеинемии.

Холинэстераза (псевдохолинэстераза, ацетилхолин-ацилгидролаза). Н. В сыворотке – $84,16 \pm 14,2$ мкмоль/(с.л).

↑ при нефрозе, гиперлипопротеинемии IV типа.

↓ при врожденных энзимдефектах, отравлении фосforoорганическими веществами, гепатите, циррозе, метастазах в печень, застойной печени при сердечно-сосудистой недостаточности, амебиазе печени, анемии, острых инфекциях, инфаркте миокарда, эмболии легочной артерии, дерматомиозите, мышечной дистрофии, хронических заболеваниях почек, в поздние сроки беременности; при приеме циклофосфамида, эстрогенов, миорелаксантов, пероральных контрацептивов, фенотиазина, рентгенконтрастных веществ, тестостерона.

Церулоплазмин. Н. В сыворотке – 1,52-3,31 мкмоль/л, в моче – 45-56 мкг/24 ч.

↑ при злокачественных новообразованиях, метастатической болезни, острых и хронических воспалительных процессах, ревматоидном артрите, коллагенозах, циррозе печени, гепатите, некрозе тканей, обтурационной желтухе, хроническом алкоголизме, приеме эстрогенов, пероральных контрацептивов, андрогенов, фенитоина.

↓ при болезнях Вильсона-Коновалова, Менкеса, энтеропатии с потерей белка, нефротическом синдроме, тяжелых заболеваниях печени, спру, отравлении мухоморами.

Циклические нуклеотиды. Н. В сыворотке, нмоль/л – цАМФ – $18,9 \pm 0,6$; цГМФ – $4,5 \pm 0,2$ (по С. Н. Сучковой, 1986).

↑ при хроническом алкоголизме, введении кортикотропина, глюкагона, паратгормона, простагландинов, тиреотропина, теofilлина.

Цинк. Н. В сыворотке 10,7-22,9 мкмоль/л.

↑ при первичной остеосаркоме, ИБС, артериосклерозе.

↓ при брюшном тифе, туберкулезе легких, метастазах рака в печень, целиакии, спру, большой талассемии,

Таблица 11

Холестерол в составе липопротеинов, мкмоль/л

Возраст	ЛПВП		ЛПНП	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Кровь из пуповины	0,13-1,30		0,26-1,30	
0-14	0,78-1,68	0,78-1,68	1,55-3,53	1,55-3,89
15-19	0,78-1,68	0,78-1,81	1,55-4,53	1,55-4,14
20-29	0,78-1,81	0,78-1,94	2,07-4,92	1,81-4,40
30-39	0,78-1,81	0,78-2,07	2,33-5,31	2,07-4,92
Старше 40	0,78-1,81	0,78-2,20	2,33-5,57	2,33-5,70
Старше 70	–	–	2,33-4,92	2,45-5,57

Примечание. Желательные значения ЛПНП для взрослых: 1,68-4,53 ммоль/л.

остром инфаркте миокарда, тяжелом поражении гепатоцитов, острых инфекциях, гипогонадной карликовости, лейкозах, лимфоме, пернициозной анемии.

Эритроциты. Ферменты:

Ацетилхолинэстераза. Н. – $12,5 \pm 1,30$ Е/мл эритроцитов.

↑ при отравлении фосфоорганическими соединениями, пароксизмальной ночной гемоглобинурии, рецидиве мегалобластической анемии, хронической почечной недостаточности.

Гексокиназа. Н. – $0,43 \pm 0,06$ Е/мл эритроцитов.

↓ при врожденной несфероцитарной гемолитической анемии.

Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа. Н. – $2,84 \pm 0,54$ ЕД/мл эритроцитов.

↓ при гемолитической анемии, приеме 6-аминохинолиновых противомаларийных препаратов, фенацетина, больших доз аскорбиновой кислоты, сульфаниламидов.

Глюкозофосфатизомераза. Н. – $20,7 \pm 3,77$ Е/мл эритроцитов.

↓ при врожденной несфероцитарной гемолитической анемии.

Глутатионпероксидаза. Н. – $10,5 \pm 1,61$ Е/мл эритроцитов.

↑ при дефиците Г-6-Ф-дегидрогеназы, α-талассемии, дискогенном радикулите, люмбоишиалгии.

↓ при железодефицитной анемии.

Пируваткиназа. Н. – $5,10 \pm 0,68$ Е/мл эритроцитов.

↓ при несфероцитарной гемолитической анемии, остром лейкозе, цитопении, анемии.

Фосфоглицераткиназа. Н. – $109 \pm 12,3$ Е/мл эритроцитов.

↓ в случаях сцепленного с полом дефицита фермента, при неврологических заболеваниях.

Фосфофруктокиназа. Н. – $3,08 \pm 0,64$ Е/мл эритроцитов.

↓ при несфероцитарной гемолитической анемии, тяжелой мышечной дисфункции.

Эритроциты. Электролиты: Калий. Н. – $79,4-112,4$ ммоль/л эритроцитов.

Натрий. Н. – $12,5-21,7$ ммоль/л эритроцитов.

↑ при анемии, уремии, циррозе, гипоксическом синдроме, гипертиреозе, муковисцидозе, хронической почечной недостаточности, дефиците пируваткиназы.

↓ при полицитемии, дефиците гексокиназы, фосфофруктокиназы, дифосфоглицеромутаза, ацидозе.

Этаноловый тест. Н. В плазме – помутнение или появление небольшой зернистости – отрицательный тест или «0».

↑ (положительный тест или «1») отражает наличие в крови комплексов фибрин-мономера с продуктами расщепления фибриногена и фибрина (с ПДФ) – указание на ДВС или массивный тромбоз, сопровождающийся активацией фибринолиза.

Приложение I



НОРМЫ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Общий анализ крови

Эритроциты	м.: 4,5-5,5×10 ¹² /л ж.: 3,7-4,7×10 ¹² /л
Гемоглобин	м.: 132-164 г/л ж.: 115-145 г/л
Цветовой показатель	0,86-1,05
Ретикулоциты	0,5-1,5% (5-15 ‰) 24-84×10 ⁹ /л
СОЭ	< 50 лет м.: 1-14 мм/ч ж.: 2-20 мм/ч > 50 лет м.: 0-20 мм/ч ж.: 0-30 мм/ч
Тромбоциты	180-320×10 ⁹ /л 40-60 на 1000 эритроцитов
Гематокрит	м.: 40-48% ж.: 36-41%
Время кровотечения по Дьюку	2-4 мин
Лейкоциты	4-9×10 ⁹ /л

Лейкоцитарная формула

Клетки	%	Число клеток в 1 мкл крови	Единицы СИ
Базофилы	0-1	0-65	0-0,065×10 ⁹ /л
Эозинофилы	0,5-5	20-300	0,02-0,3×10 ⁹ /л
Нейтрофилы:			
метамиелоциты	0	0	0
палочкоядерные	1-5	40-300	0,04-0,3×10 ⁹ /л
сегментоядерные	47-72	2000-5500	2-5,5×10 ⁹ /л
Лимфоциты	19-37	1200-3000	1,2-3×10 ⁹ /л
Моноциты	3-8	90-500	0,09-0,5×10 ⁹ /л

Эритроцитограмма

	Единицы стандартные	Единицы СИ
Осмотическая стойкость эритроцитов		
минимальная	0,48-0,46%	
максимальная	0,34-0,32%	
Средний объем эритроцита	76-96 мк ³	76-96 фл
Среднее содержание гемоглобина в 1 эритроците	27-33,3 пг	0,42-0,52 фмоль/эр
Средняя концентрация гемоглобина в 1 эритроците	30-38%	4,65-5,89 ммоль/эр
Диаметр эритроцита	5-6,9 мкм –12,5% эритроцитов 7-8 мкм – 75% эритроцитов 8,1-9 мкм –12,5% эритроцитов	

Тромбоцитограмма

Тромбоциты	Нормальное содержание
Юные	4%
Зрелые	81%
Старые	5%
Раздражения	3%
Дегенеративные	2%
Вакуолизированные	5%

Лимфоаденограмма

Лимфобласты	0,1-0,9%
Пролимфоциты	5,3-16,4%
Лимфоциты	67,8-90,0%
Ретикулярные клетки	0-2,6%
Плазмоциты	0-5,3%
Моноциты	0,2-5,8%
Тучные клетки	0-0,5%
Нейтрофильные гранулоциты	0-0,5%
Эозинофильные гранулоциты	0-0,3%
Базофильные гранулоциты	0-0,2%

Морфологическая картина стерального пунктата (В. В. Соколов, И. А. Грибова, 1979 г.)

Клеточные элементы	%
Недифференцированные бласты	0,1-1,1
Миелобласты	0,2-1,7
Нейтрофильные элементы:	52,7-68,9
промиелоциты	1,0-4,1
миелоциты	7,0-12,2
метамиелоциты	8,0-15,0
палочкоядерные	12,8-23,7
сегментоядерные	13,1-24,1
Эозинофилы всех генераций	0,5-5,8
Базофилы всех генераций	0-0,5
Все эритрокарициты	14,5-26,5
Эритробласты	0,2-1,1
Пронормоциты	0,1-1,2
Нормоциты:	
базофильные	1,4-4,6
полихроматофильные	8,9-16,9
оксифильные	0,8-5,6
Моноциты	0,7-3,1
Лимфоциты	4,3-13,7
Плазматические клетки	0,1-1,8
Ретикулярные клетки	0,1-1,6
Мегакарициты	0-0,6
Число миелокарицитов	41,6-195,2×10 ³ /мкл
Число мегакарицитов	20-100×10 ³ /л
Лейкоэритробластическое соотношение	2,1-4,5
Индекс созревания:	
эритрокарицитов	0,7-0,9
нейтрофилов	0,5-0,9

Спленограмма (при подсчете на 1000 клеток)

Лимфобласты	0-0,2	пролимфоциты	1-10,5
Лимфоциты	57-84,5	ретикулярные клетки	0,5-1,8
Плазмоциты	0-0,3	эритрокарициты	0-0,2
Миелоциты	0-0,4	метамиелоциты	0-0,1
Нейтрофильные гранулоциты	1,0-7,0	эозинофильные гранулоциты	0,2-1,5
Базофильные гранулоциты	0,1-1,0		

Основные параметры гемостаза

Манжеточная проба Кончаловского-Румпеля-Леде	11-20 петехий – реакция слабоположительная; 20-30 петехий – положительная; > 30 – резко положительная.
Баночная проба (по А. И. Нестерову)	появление петехий при 197+7 мм рт. ст.
Время кровотечения:	
по Дьюку	2-4 мин.
по Айви	меньше 8 мин.
по Бохгревинку-Ваалеру	меньше 10-12 мин.
Тест толерантности	после приема ацетилсалициловой кислоты
к ацетилсалициловой кислоте (по Квику)	время кровотечения не изменяется или удлиняется не более чем в 1,5 раза
Время свертывания крови:	
Венозной	5-10 мин.
Капиллярной:	начало 30 с-2 мин., конец 3-5 мин.
по Ли и Уайту	8-12 мин.
по Сухареву	3-5 мин.
по Мас Магро	6-12 мин.
Время рекальцификации плазмы	60-120 с
Толерантность плазмы к гепарину	7-11 с
Толерантность плазмы к протаминсулину	7-9 с
Протромбиновый индекс (плазмы крови)	90-105% (12-20 с)

Протромбиновое время (капиллярной крови)	индекс 93-107%
Антитромбиновая активность	90-110%
Потребление протромбина	80-100%
Фибринолитическая активность плазмы	3-4 часа
Фибриноген плазмы	
весовой метод	200-400 мг % (2-4 г/л)
калориметрический метод	250-300 мг % (2,5-3 г/л)
по Рутберг	8-13 мг/мл (8-13 г/л)
Фибриноген В плазмы	не определяется
Фибринстабилизирующий фактор (XIII)	40-50 ЕД
Тест генерации тромбопластина	7-12 с
Концентрация фактора II (протромбина)	60-150% (0,6-1,5 ЕД/мл)
минимальный гемостатический уровень	10-15%
минимальный уровень для операции	20-40%
Концентрация фактора V (проакцелерина)	50-150% (0,5-1,5 ЕД/мл)
минимальный гемостатический уровень	5-15%
минимальный уровень для операции	25%
Концентрация фактора VIII (антигемофилического)	50-150% (0,5-1,5 ЕД/мл)
минимальный гемостатический уровень	15-20%
минимальный уровень для операции	75%
при болезни фон Виллебранда	
минимальный уровень для гемостаза и операции	75%
Концентрация фактора X	60-130% (0,6-1,3 ЕД/мл)
минимальный гемостатический уровень	5-10%
минимальный уровень для операции	15-20%
Концентрация фактора VII	65-135% (0,65-1,35 ЕД/мл)
минимальный гемостатический уровень	5-10%
минимальный уровень для операции	10-20%
Концентрация фактора IX (ф.Кристмаса)	50-150% (0,5-1,5 ЕД/мл)
минимальный гемостатический уровень	10-15%
минимальный уровень для операции	20-25%
Концентрация фактора XI	65-135% (0,65-1,35 ЕД/мл)
минимальный уровень для операции	15-20%
Концентрация фактора XII (ф. Хагемана)	65-150% (0,65-1,5 ЕД/мл)
Продукты деградации фибрина	отрицательная реакция
Активированное частичное тромбопластиновое время	35-50 с
Растворимые комплексы фибрин-мономера в плазме	0,35-0,47 ЕД
Адгезивность тромбоцитов	25-55%
Время агрегации при стимуляции АДФ	75-195 с
Время дезагрегации	45-175 с

Основные биохимические показатели.

Белки и белковые фракции

Показатель	Единицы СИ	Традиционные единицы
Общий белок	65-85 г/л	
Белковые фракции		
Альбумины	35-50 г/л	52-65%
α ₁ -глобулины	1-3 г/л	2,5-5%
α ₂ -глобулины	6-10 г/л	7-13%
β-глобулины	7-11 г/л	8-14%
γ-глобулины	8-16 г/л	12-22%
Альбумин-глобулиновый коэффициент	1,2-1,5	
Фибриноген	2-4 г/л	200-400 г
С-реактивный белок	(РИА) < 10 мг/л	отрицательный
Серомукоид (турбидиметрический метод)	0,13-0,20 ЕД	
	оптической плотности	

Диспротеинемические тесты

Сулемовая проба	1,6-2,2 мл дихлорида ртути
Тимоловая проба	0-4 ЕД
Проба Вельмана	0,4-0,5 мл раствора кальция (5-7-я пробирки)

Остаточный азот и его компоненты

Остаточный азот	14,3-28,6 ммоль/л	
Мочевина	2,5-8,3 ммоль/л	
Азот аминокислот	1,43-3,07 ммоль/л	
Мочевая кислота (по Норимонту)	м.: 0,24-0,5 ммоль/л	
	ж.: 0,16-0,44 ммоль/л	
Креатин	м.: 13-53 мкмоль/л	0,2-0,7 мг %
	ж.: 27-71 мкмоль/л	0,4-0,9 мг %
Креатинин	м.: 80-115 мкмоль/л	0,9-1,3 мг %
	ж.: 53-97 мкмоль/л	0,6-1,1 мг %
Аммиак	21,4-42,8 ЕД	0,03-0,06 мг %
Ксантопротеиновая реакция	20 ЕД	

Липидные компоненты плазмы крови

Показатель	Традиционные единицы	Единицы СИ
Общие липиды	350-800 мг %	4,6-10,4 ммоль/л
Фосфолипиды	150-380 мг %	1,95-4,9 ммоль/л
Липидный фосфор	6,1-14,5 мг %	1,97-4,68 ммоль/л
Нейтральные жиры	0-200 мг %	
Триглицериды сыворотки крови	50-150 мг %	0,565-1,695 ммоль/л
Неэтерифицированные		
жирные кислоты	20-50 мг %	0,71-1,75 ммоль/л
Свободные жирные кислоты	0,3-0,8 мэкв/л	0,3-0,8 мкмоль/л
Общий холестерин		
15-19 лет	113-200 мг %	2,93-5,18 ммоль/л
20-29 лет	122-244 мг %	3,16-6,32 ммоль/л
30-39 лет	130-270 мг %	3,37-6,99 ммоль/л
40-49 лет	147-268 мг %	3,81-7,15 ммоль/л
50-59 лет	156-300 мг %	4,04-7,77 ммоль/л
60-69 лет	158-303 мг %	4,09-7,85 ммоль/л
>70 лет	144-280 мг %	3,73-7,25 ммоль/л
Свободный холестерин	40-90 мг %	1,04-2,33 ммоль/л
(30-40% от общего)		
Эфиры холестерина	90-135 мг %	2,33-3,49 ммоль/л
(60-70% от общего)		
β-липопротеиды	220 мг %	2,2 г/л
(высокой плотности):	м.: 125-425 мг %	1,25-4,25 г/л
25-30% от общего холестерина	ж.: 250-650 мг %	2,5-6,5 г/л
β-липопротеиды	300-450 мг %	3-4,5 г/л
(низкой плотности):	м.: 260-425 мг %	2,6-4,25 г/л
65-75% от общего холестерина	ж.: 250-440 мг %	2,5-4,4 г/л
(тубидиметрический метод)	35-55 ЕД оптической плотности	

Риск развития ИБС

Желательный уровень общего холестерина	< 200 мг % (< 5,18 ммоль/л)
Умеренный риск	200-239 мг % (5,18-6,19 ммоль/л)
Высокий риск	> 240 мг % (> 6,22 ммоль/л)

Содержание важнейших аминокислот в плазме крови

Аминокислота	Традиционные единицы мг %	Единицы СИ мкмоль/л
Аланин	3,2-5,6	359,0-628,3
Метионин	0,3-0,5	20,1-33,6
Валин	2,2-3,2	188,1-273,6
Лейцин	1,7-3,3	129,7-251,8
Изолейцин	1,6-2,0	121,1-152,6
Тирозин	1,4-1,5	77,3-82,8
Фенилаланин	1,4-1,9	84,7-114,9
Триптофан	1,0	49,0
Аргинин	1,6-3,0	91,8-172,2
Лизин	2,1-5,3	143,9-363,1
Глутаминовая кислота	0,8-1,1	54,4-74,8
Глутамин	7,5-8,3	513,8-568,6
Пролин	2,6	222,2

Серин	1,16	110,4
Треонин	1,9-2,1	159,6-176,4
Гистидин	1,7-2,1	109,7-135,5
Цистеин	2,0-3,0	166,6-249,9

Компоненты углеводного обмена крови

Гликоген крови	1,62-3,78 мг 100 мл	16,2-38,7 мг/л
Сахар крови:		
метод Хагедорна-Йенсена	80-120 мг %	4,44-6,66 ммоль/л
ортотолуидиновый метод	60-100 мг %	3,33-5,55 ммоль/л
глюкозооксидатный метод:		
– в цельной крови	56-94 мг %	3,10-5,21 ммоль/л
– в плазме и сыворотке	55-100 мг %	3,05-5,55 ммоль/л
Фруктоза	0,1-0,5 мг %	0,56-2,77 ммоль/л
Галактоза	2-17 мг %	111-943 мкмоль/л
Молочная кислота	5-20 мг %	0,55-2,22 ммоль/л
Пировиноградная кислота	0,3-0,9 мг %	34,1-102,2 мкмоль/л
Лимонная кислота	1,2-2,5 мг %	62-130 мкмоль/л
β-оксималяная кислота	2,5-6 мг %	0,43-1,033 ммоль/л
Инсулин	7-17 мкЕд/мл	50-120 нмоль/л
Глюкагон	16,8-56 нмоль/л	50-120 нг/л
Ацетон	отсутствует	
Кетоновые тела	0,5-2,5 мг %	0,08-0,43 ммоль/л

Тест толерантности к глюкозе (внутривенный)

Kt >1,5% в минуту (>0,015 фракция в минуту)
Kt снижается на 0,09% в минуту/ на десятилетие
Kt – средняя скорость исчезновения глюкозы

Тест толерантности к глюкозе (пероральный)

В норме взрослые (небеременные)		
Натощак	70-105 мг %	3,9-5,8 ммоль/л
Через 30 мин.	110-170 мг %	6,1-9,4 ммоль/л
Через 60 мин.	120-170 мг %	6,7-9,4 ммоль/л
Через 90 мин.	100-140 мг %	5,6-7,8 ммоль/л
Через 120 мин.	70-120 мг %	3,9-6,7 ммоль/л
> 60 лет натощак	70-115 мг %	3,9-6,4 ммоль/л

Через 2 часа после еды

Сахар крови < 120 мг % (< 6,66 ммоль/л)

Сахарный диабет у мужчин и небеременных женщин

- 1. Натощак ≥ 140 мг % (≥ 7,8 ммоль/л), через 120 мин. ≥200 мг % (≥ 11,1 ммоль/л)
и еще в одной из проб ≥ 200 мг % (≥ 11,1 ммоль/л)
- 2. Если двукратно тощаковый уровень ≥ 140 мг % (≥ 7,8 ммоль/л)
- 3. Если в одной из проб ≥ 200 мг % (≥ 11,1 ммоль/л)
и есть классические симптомы сахарного диабета.

Нарушение толерантности к глюкозе у небеременных взрослых

Натощак	< 140 мг %	(< 7,8 ммоль/л)
через 120 мин.	140-200 мг %	(7,8-11,1 ммоль/л)
и еще в одной пробе (через 30, 60 или 90 мин.)	≥ 200 мг %	(≥ 11,1 ммоль/л)

Сахарный диабет у беременных

По крайней мере два значения глюкозы должны превышать следующее:

Натощак	105 мг %	(5,8 ммоль/л)
Через 1 час	190 мг %	(10,5 ммоль/л)
Через 2 часа	165 мг %	(9,2 ммоль/л)
Через 3 часа	145 мг %	(8,0 ммоль/л)

Показатели пигментного обмена

Общий билирубин	8,6-20,5 мкмоль/л	0,5-1,2 мг %
Конъюгированный (прямой) билирубин не более 25% от общего	0,86-4,3 мкмоль/л	0,15 мг %
Неконъюгированный (непрямой) билирубин 75% от общего и более	1,7-17,1 мкмоль/л	0,5 мг %

Показатели минерального обмена

Натрий плазмы	130,5-156,6 ммоль/л	130,5-156,6 мг×экв/л	300-360 мг %
Натрий эритроцитов	13,48-21,75 ммоль/л	13,48-21,75 мг×экв/л	31-50 мг %
Калий плазмы	3,48-5,3 ммоль/л	3,48-5,3 мг×экв/л	13,6-20,8 мг %
Калий эритроцитов	77,8-95,7 ммоль/л	77,8-95,7 мг×экв/л	305-374 мг %
Кальций плазмы	2,25-3,0 ммоль/л	4,5-6 мг×экв/л	9-12 мг %
Магний сыворотки	0,70-1,15 ммоль/л	1,5-2 мг×экв/л	1,7-2,6 мг %
Литий	0,5-2 мкмоль/л	0,5-2 мг×экв/л	0,35-1,4 мг %
Железо сыворотки	2,5-30,4 мкмоль/л	70-170 мк г/л	
Медь сыворотки	11,02-22,04 мкмоль/л	70-140 мк г/л	
Церулоплазмин	0,27+0,014 г/л	27+1,44 мг %	
Ионы хлора в сыворотке	95,9-109,9 ммоль/л	95-110 мг экв/л	340-390 мг %
Неорганический фосфор	0,65-1,60 ммоль/л	1,2-2,44 мг экв/л	2-4 мг %

Показатели обмена железа

Железо сыворотки крови	12,5-30,4 мкмоль/л
Трансферрин (сидерофилин)	19,3-45,4 мкмоль/л
Насыщение трансферрина железом	22-46%
Ферритин сыворотки	10-200 нг/мл
Общая железосвязывающая способность сыворотки крови	54-72 мкмоль/л
Выделение железа с мочой после в/м введения 0,5 г десферриоксамина (десферала)	0-2 мг/сутки

Активность ферментов крови

α-амилаза сыворотки крови	12-32 мг крахмала/(мг×час)	12-32 г/(ч×л)
Амилаза крови Wohlgemuth	16-32 ЕД	
Smith-Roe	80-120 ЕД	
Beckman	27-131 ЕД/л (0,46-2,23 мккат/л)	
Phadebas	70-300 ЕД/л (1,19-5,10 мккат/л)	
Abbott	33-122 ЕД/л (0,56-2,07 мккат/л)	
Kodak	30-110 ЕД/л (0,51-1,87 мккат/л)	
BMD	< 220 ЕД/л (< 3,74 мккат/л)	
Merck	< 225 ЕД/л (< 3,83 мккат/л)	
Du Pont	23-85 ЕД/л (0,39-1,45 мккат/л)	
Behring Pantrak	20-104 ЕД/л (0,34-1,77 мккат/л)	
Липаза крови Comfort	0,2-1,5 мл	
Аспаратаминотрансфераза (АСТ)	8-20 ЕД/л	8-40 ед 0,1-0,45 ммоль/(ч×л)
Аланинаминотрансфераза (АЛТ)	8-20 ЕД/л	5-30 ед 0,1-0,68 ммоль/(ч×л)
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) общая	210-240 ЕД/л	0,8-4,0 мкм пирувата/(мл×ч)
ЛДГ ₁	14-26 % от общей ЛДГ	
ЛДГ ₂	28-38 % от общей ЛДГ	
Холинэстераза	160-340 мкм уксусной кислоты/(мл×ч)	
γ-глутамилтранспептидаза	0,6-3,96 ммоль/(ч×л)	
Щелочная фосфатаза общая	1,0-3,0 ммоль/(ч×л)	
	4,5-13 ЕД Кинг-Армстронг/100 мл	
Kodak	0,65-2,14 мккат/л (38-126 ЕД/л)	
Изоферменты щелочной фосфатазы	до 20 % от общей	
Кислая фосфатаза общая	0,025-0,12 мкмоль неорганического фосфора/(мл×ч)	
Трипсин	1-4 мкмоль/(мл×мин.)	60-240 мкмоль/(мл×ч)
Фруктозо-1-фосфатаальдолаза	0-1 ЕД	
Фруктозо-1,6-фосфатаальдолаза	3-8 ЕД	
Сорбитолдегидрогеназа	0-0,02 мкмоль/(мл×ч)	

Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа эритроцитов	отрицательная	
Креатинфосфокиназа (КФК) общая	10-110 МЕ м.: 38-174 ЕД/л ж.: 26-140 ЕД/л	0,60-66 ммоль/(чхл) 0,65-2,96 мккат/л 0,46-2,38 мккат/л
Изоферменты КФК: ВВ (КК-1)	отсутствует или следы	
МВ (КК-2)	< 4-6 % от общей КФК	
ММ (КК-3)	> 94-96 % от общей КФК	

Ферментные тесты инфаркта миокарда

АСТ	Начинает повышаться через 3-12 часов Достигает максимума через 24-36 часов Нормализуется через 36-72 часа
АЛТ	Повышается через 3-12 часов Максимальная через 6-12 часов Нормализуется через 12-24 часа
ЛДГ общая	Повышается через 6-12 часов Достигает максимума через 36-78 часов Сохраняется повышенной 1-2 недели Нормализуется через 2-3 недели
ЛДГ ₁	Повышается через 6-12 часов Достигает максимума через 36-72 часа Сохраняется высокой 1-2 недели Нормализуется к концу 3-й недели
ЛДГ ₂	Повышается через 6-12 часов Достигает максимума через 36-72 часа Сохраняется повышенной 1-2 недели Нормализуется в течение 3 недель
КФК общая	Повышается через 6-12 часов Достигает максимума через 6-12 часов Сохраняется повышенной 3-4 суток Нормализуется к концу 4-х суток
КФК МВ	Повышается через 2-4-6 часов Достигает максимума через 4-12 часов Сохраняется повышенной до 24 часов Нормализуется к концу 2-х суток

Содержание гормонов и медиаторов в крови и моче

Адренокортикотропный гормон (АКТГ) в крови	0-50 пг/ мл	4,0-12,8 пмоль/л (РИА)
Альдостерон в крови	гориз. 15-150 пг/мл верт. 35-300 пг/мл	(65+29 пг/мл) (172+58 пг/мл)
Активность ренина плазмы (ангиотензин I)	гориз.0,2-2,7 нг/мл/ч верт.1,5-5,6 нг/мл/ч	
Гастрин	20-100 пг/мл (среднее значение 50 пг/мл)	
Глюкагон	60-200 пг/мл	16,8-56 пмоль/л
Тиреотропный гормон (ТТГ)	0,2-2,9 мМЕ/л	0,6-3,8 мкг/л
ТТГ-ИФА-Бест-стрип (Вектор-Бест, Новосибирск)	0,3-4,0 мМЕ/л	
Тироид-ИФА-ТТГ (АО Алкор Био, С.-Петербург)	0,23-3,4 мкМЕ/л	
Свободный трийодтиронин (Т ₃)	4,00-8,00 пмоль/л	(1,17-2,18 нмоль/л)
Беременные:	1-й триместр	3,6-7,5 пмоль/л
2-й триместр	2,9-5,8 пмоль/л	
3-й триместр	2,9-5,9 пмоль/л	
Почечная недостаточность	2,6-4,7 пмоль/л	
Другие болезни	1,3-6,2 пмоль/л	
Тироид-ИФА-трийодтиронин	1,0-2,8 нмоль/л	
Тироксин (Т ₄)		10,0-25,0 пмоль/л (60-140 нмоль/л)
Беременные:	1-й триместр	10,1-21,1 пмоль/л
2-й триместр	10,2-19,1 пмоль/л	
3-й триместр	7,8-19,1 пмоль/л	
Почечная недостаточность	8,5-18,8 пмоль/л	
Болезни печени	9,1-26,2 пмоль/л	
Болезни сердца	8,5-26,5 пмоль/л	
Тироид-ИФА-тироксин	54-156 нмоль/л	
Тиреоглобулин (ИФА)	0-40 нг/л	
Антитела к тиреоглобулину	0-20 мкг/мл (65 ЕД/мл)	

Тиреокальцитонин	0-10 пг/мл	
Антитела к тиреоидной пероксидазе	0-1,0 усл. ед – отрицательный 1,1-3,0 усл. ед – слабоположительный 3,1-6,0 усл. ед – положительный более 6 усл. ед – высокоположительный	
Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) («Амерлайт»)	Дети до 6 лет 0,4-1,8 мМЕ/ мл Мужчины 1,6-8,7 мМЕ/ мл Женщины фертильного возраста: – фолликулиновая фаза 2,5-5,5 мМЕ/ мл – перiovуляторная фаза 4,8-12,6 мМЕ/ мл – лютеиновая фаза 1,5-4,1 мМЕ/ мл Менопауза 54,9+29,6 мМЕ/мл	
Лютеинизирующий гормон (ЛГ)	Дети до 6 лет 0-0,2 мМЕ/мл Мужчины 0,2-6,6 мМЕ/мл Женщины фертильного возраста: – фолликулиновая фаза 1,3-5,9 – перiovуляторная фаза 16,0-52,0 – лютеиновая фаза 0,9-4,5 Менопауза 43,9+29,7 мМЕ/мл	
Прогестерон	Дети до 6 лет 0-1,0 нмоль/л Мужчины 0,6-4,9 нмоль/л Женщины фертильного возраста: – фолликулиновая фаза 0,5-2,7 – перiovуляторная фаза 1,7-6,3 – лютеиновая фаза 25,4-66,0 нмоль/л	
Эстрадиол	Дети до 6 лет 0,04-13,3 пмоль/л Мужчины 0-234 пмоль/л Женщины фертильного возраста: – фолликулиновая фаза 74-322 – перiovуляторная фаза 636-1352 – лютеиновая фаза 200-710 Постменопауза 0-361 пмоль/л	
Пролактин	Беременные 1-й триместр 1022- >13275 пмоль/л Дети с 6 лет 185-435 мкг/л Мужчины 151-307 мкг/л Женщины фертильного возраста: – фолликулиновая фаза 254-502 – перiovуляторная фаза 361-619 – лютеиновая фаза 299-612 Менопауза 107-290 мкг/л	
17 α -ОН-прогестерон	Беременные 2-3-й триместр 365-9499 мкг/л Дети 3-14 лет 0,07-1,7 нг/мл Мужчины 0,5-2,1 нг/мл Женщины: – фолликулиновая фаза 0,1-0,8 – лютеиновая фаза 0,6-2,3 – овуляторный пик 0,3-1,4 – 3-й триместр 2,0-12 – постменопауза 0,13-0,51 нг/мл	
Андростендион	0,4-3,5 нг/мл	
Дегидроэпиандростерона-сульфат (ДГЭАс)	Мужчины 7,9-12,7 мкмоль/л Женщины: 21-45 лет 2,2-5,4 Беременные 0,5-3,1 Постменопауза 0,3-1,6 мкмоль/л	
Тестостерон	Дети до 6 лет 0-1,9 нмоль/л Мужчины 18-35 лет 0,1-2,4 нмоль/л Мужчины 35-40 лет 8,1-48,0 нмоль/л	
Паратиреоидный гормон	Здоровые 16-46 пг/мл	
Гипопаратиреоз	0-10,3 пг/мл	
Гиперпаратиреоз	60-1100 пг/мл	
Кортизол	8 часов 230-710 нмоль/л 14 часов 170-391 нмоль/л 22 часа 31-121 нмоль/л	
Инсулин (твёрдофазный ИФА)	2-25 мкМЕ/мл(мМЕ/л) 14,02-179 нмоль/л	
С-пептид в сыворотке (после 12-часового голодания)	0,53-2,9 нг/ мл	
(после глюкозо-толерантного теста)	в моче 1-200 нг/день	
Соматотропин (СТГ-гормон роста)	через 30-45 мин. увеличивается на 200-600% в покое, после ночного голодания 0-7 нг/мл	

17-кетостероиды	в моче	м.: 23-80 мкмоль/сут
	ж.: 22-60 мкмоль/сут	
17-оксикортикостероиды	в моче	4-20 мкмоль/сут
в плазме	140-550 нмоль/л	
11-оксикортикостероиды	в плазме	140-230 нмоль/л
Адреналин в моче	3	0-80 нмоль/сут
Норадреналин	в моче	20-240 нмоль/сут
Ванилил-миндальная кислота	в моче	2,5-38 мкмоль/сут
5-оксиндолилуксусная кислота	в моче	10-20 мкмоль/сут
ДОФА в моче		497+36,9 нмоль/сут
Дофамин в моче		121,4-242,5 нмоль/сут
Гистамин в крови	539-899 нмоль/л	
Серотонин в крови	340-1100 нмоль/л	
Трофобластический β-глобулин	в крови	10+0,4 нмоль/л

Показатели кислотно-основного состояния крови

Концентрация водородных ионов (pH):		
артериальная кровь	7,37-7,45	
венозная кровь	7,34-7,45	
Парциальное давление углекислого газа (pCO ₂)	м.: 4,7-6,0 кПа	35,8-46,6 мм рт. ст.
	ж.: 4,3-5,7 кПа	32,5-43,7 мм рт. ст.
Парциальное давление кислорода (pO ₂)	9,6-13,7 кПа	76-95 мм рт. ст.
Общее содержание углекислого газа:		
артериальная кровь	м.: 24,6-28,6 ммоль/л	
	ж.: 22,7-28,5 ммоль/л	
капиллярная кровь	м.: 19,84-24,76 ммоль/л	
	ж.: 18,93-24,87 ммоль/л	
Гидрокарбонат плазмы крови (HCO ₃ ⁻)	м.: 23,6-27,2 ммоль/л	
	ж.: 21,8-27,2 ммоль/л	
Буферные основания (ВВ) капиллярной крови	43,7-53,5 ммоль/л	
Дефицит или избыток буферных оснований (ВЕ):		
капиллярная кровь	м.: от - 2,7 до+2,5	
	ж.: от - 3,4 до+1,4	
артериальная кровь	м.: от - 1,0 до+3,1	
	ж.: от - 1,8 до+2,8	
Стандартный бикарбонат крови (SB)	21,3-24,8 ммоль/л	
Истинный бикарбонат крови (AB)	19-25 ммоль/л	

Иммунологические показатели

Уровень интерферона в крови	< 2-8 ЕД/мл			
Интерфероновая реакция лейкоцитов				
Спонтанное производство интерферона	< 2 ЕД/мл			
Вирусиндуцируемое производство α-интерферона	640-1280 ЕД/мл			
Митоген-индуцированное производство γ-интерферона	128-256 ЕД/мл			
<i>Процент антиген-положительных лейкоцитов</i>				
Т-лимфоциты зрелые	(CD ₃)	72+7	(60-85%)	800-2200 кл/мкл
Т-хелперы/индукторы	(CD ₄)	39+5	(30-50%)	500-1200 кл/мкл
Т-супрессоры/цитотоксические	(CD ₈)	26+4	(19-38%)	300-800 кл/мкл
Иммунорегуляторный индекс	(CD ₄ /CD ₈)	1,2-1,9		
В-лимфоциты	(CD ₂₀)	15+5	(7-23%)	100-600 кл/мкл
НК-клетки (нормальные киллеры)	(CD ₁₆)	13+5	(8-22%)	100-600 кл/мкл
Молекула адгезии В-лимф.	(CD ₂₂)	(3-15%)		36-450 кл/мкл
В-лимф./активир.Т-лимф.	(HLA-DR)	(9-12%)		108-360 кл/мкл
Т-лимфоциты	(CD ₇)	75+7	(70-80%)	840-2400 кл/мкл
Активированные В-лимфоциты	(CD ₂₃)	3+3	(0-6%)	0-180 кл/мкл
Рецептор трансферрина на лейкоц.	(CD ₇₁)	0	(1-5%)	12-150 кл/мкл
Рецептор адгезии	(CD _{11B})	16+3	(15-20%)	180-600 кл/мкл
Активированные клетки (IKAM-1)	(CD ₅₄)	22+8	(14-30%)	168-900 кл/мкл
Лимфоциты, их предшественники				
Активированные Т-клетки	(CD ₃₈)	23+6	(25-35%)	300-1050 кл/мкл
Лейкоциты (IKAM-3)	(CD ₅₀)		(70-99%)	840-2970 кл/мкл
Рецептор к интерлейкину-2	(CD ₂₅)		(1-5%)	12-150 кл/мкл

FAS-антиген, опосредующий апоптоз («Сорбент») («Медбиоспектр»)	(CD ₉₅)	0	0%	0
В-лимфоциты	(CD ₁₉)	15+5	(10-30%)	120-900 кл/мкл
Пре-В-лимфоциты	(CD ₁₀)	0	(7-23%)	
Т- и NK-клетки	(CD ₂)	80+7	0	
Сывороточный иммуноглобулин:				
Ig A		70-220 мг %		
Ig M		90-280 мг %		
Ig G		760-2000 мг %		
Ig E		25-75 МЕ/мл		
Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов (%):				
– фагоцитоз поглощения		65-95		
– фагоцитоз адгезии		0-4		
– фагоцитоз переваривания		80	(70-90)	
– NST-тест спонтанный		до 10		
– NST-тест стимулированный		40-80		
Циркулирующие иммунные комплексы с ПЭГ (усл. ЕД оптической плотности):				
– 3,5%		7-12		
– 5%		21-32		
– 7,5%		92-119		
Лизоцим слюны		70-80%		
ФНО _α		0-50 пг/мл		

Вирусные антигены и антитела (Вектор-Бест, г. Новосибирск)

Векто-Токсо-IgM	отрицат.	положит.	
		ОП пациента > ОП критич.	
Векто-Токсо-IgG	отрицат.	положит.	
	< 25 МЕ/мл	> 40 МЕ/мл	
	при концентрации Тохо-IgG от 25 до 40 МЕ/мл – промежуточный		
Хлами-Бест-IgM	титры	> 1:100	отрицат.
		1:100	сомнит.
		1:200	слабоположит.
		1:400	положит.
		1:800 }	
		1:1600 }	сильноположит.
		1:3200 }	
		1:6400 }	
Хлами-Бест-IgG	титры	>1:10	отрицат.
		1:10	сомнит.
		1:20	слабоположит.
		1:40	положит.
		1:80	сильноположит.
		1:160	сильноположит.
		1:320	сильноположит.
		1:640	сильноположит.
Векто ВПГ-IgM	отрицат.	положит.	
		ОП пациента > ОП критич.	
Векто ВПГ-IgG	отрицат.	положит.	
		Титры от 1:100	
		До 1:12800	
Векто ЦМВ-IgM	отрицат.	положит.	
		ОП пациента > ОП критич.	
Векто ЦМВ-IgG	отрицат.	положит.	
		Титры от 1:100	
		До 1:12800	
Векто Рубелла-IgG	отрицат.	положит.	
		Титры от 1:100	
		До 1:12800	

Вектоген В-НВs-антиген (отрицат. + положит.) – тест-система иммуноферментная для определения НВs-Ag с использованием моноклональных антител и рекомбинантного НВsAg.

Вектоген В-НВsAg (отрицат. + положит.) – подтверждающий тест.

Вектоген В-НВsAg-антитела (отрицат. + положит.) – тест-система иммуноферментная для выявления антител к НВsAg с использованием рекомбинантного антигена.

Векто НВс Ag-антитела (отрицат. + положит.) – тест-система иммуноферментная для выявления суммарных антител к кор-антигену вируса гепатита В.

Векто HBe-антиген (отрицат. + положит.) – тест-система иммуноферментная для выявления Е-антигена вируса гепатита В.

Векто HBe-IgG (отрицат. + положит.) – тест-система иммуноферментная для выявления иммуноглобулинов класса G к Е-антигену вируса гепатита В.

Рекомби Бест анти-ВГС (отрицат. + положит.) – тест-система иммуноферментная для выявления антител к вирусу гепатита С с использованием рекомбинантных белков.

Рекомби Бест анти-ВГС подтверждающий тест (отрицат. + положит.) – тест-система иммуноферментная для подтверждения наличия антител к вирусу гепатита С с использованием рекомбинантных белков.

Рекомби Бест анти-ВГС-IgM (отрицат. + положит.) – тест-система иммуноферментная для выявления иммуноглобулинов класса М к вирусу гепатита С с использованием рекомбинантных белков.

Динамика серологических маркеров гепатита В

Серологические маркеры	Период болезни				Период выздоровл.	Серологич. статус после выздоровл.
	начало инку- бац. периода	конец инку- бац. периода	острая фаза заболевания			
			активная репликация	конец фазы репликации		
длительность						
	4-12 нед.	1-2 нед.	2 нед.-3 мес.	3-6 мес.	годы	
ВГВ-ДНК	–	+	+	–	–	–
HBsAg	+	+	+	+	+/–	–
HBeAg	–	+	+	–	–	–
Анти-HBcIgM	–	–	+	+	+/–	–
Анти-HBc (суммарные)	–	–	+	+	+	+
Анти-HBe (суммарные)	–	–	–	+	+	+/–
Анти-HBs (суммарные)	–	–	–	–	–/+	+

Динамика серологических маркеров гепатита С

Серологические маркеры	Период болезни				Период выздоровл.	Серологич. статус после выздоровл.
	начало инку- бац. периода	конец инку- бац. периода	острая фаза заболевания			
			активная репликация	конец фазы репликации		
длительность						
	4-12 нед.	1-2 нед.	2 нед.-3 мес.	3-6 мес.		годы
ВГС-РНК	–	+	+	–	–	–
Анти-ВГС IgM	–	–	–/+	+/–	–	–
Анти-ВГС IgG	–	–	–/+	+	+	+/–

HBsAg-поверхностный антиген вирусного гепатита В. Появляется в сыворотке крови в конечной стадии инкубационного периода и сохраняется в острой и хронической стадиях. Установлено носительство данного антигена у практически здоровых лиц.

Анти-HBs-антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В. Появляются в конце острого вирусного гепатита В или, чаще, через 3 месяца от начала инфекции. Антитела нейтрализуют вирус и рассматриваются как признак иммунитета. Используются для определения прогноза течения гепатита, определения целесообразности и эффективности вакцинации, определения распространения вируса гепатита В при эпидемиологическом исследовании.

Анти-HBc-антитела к внутреннему антигену вируса гепатита В. Появляются первыми среди других антител в сыворотке крови больных острым и хроническим вирусным гепатитом В, а также у реконвалесцентов. Надежный маркер вирусного острого гепатита В, дифференциальной диагностики вирус-

ных гепатитов, выявления вирусоносительства, при эпидемиологических исследованиях.

HBeAg-антиген «е» вирусного гепатита В. Используется для определения интенсивности репликации вируса гепатита В и степени инфекционной опасности больных. Часто выявляется при хроническом активном гепатите В вирусной этиологии, тест для оценки инфицированности, контроль за ходом заболевания и прогнозированием его исхода.

Анти-HBe-антитела к «е» антигену вирусного гепатита В. Появление этих антител указывает на интенсивное выделение из организма вируса гепатита В и незначительное инфицирование больного. Используется для определения стадии заболевания вирусным гепатитом В, дифференциальной диагностики вирусных гепатитов.

Анти-HAV IgM – антитела к вирусу гепатита А класса IgM. Появляются в начале клинических проявлений заболевания и сохраняются до 6 месяцев. Основной тест специфической диагностики гепатита А.

Опухолевые маркеры

SCC – антиген рака плоскоклеточного.

(Abbott) < 2,0 нг/мл (2,0 мк г/л).

Повышается при сквамозно-клеточном раке легких, шейки матки, головы, шеи.

Тест применяют для контроля за эффектом лечения и у больных с метастазами.

Повышения могут иметь прогностическое значение.

CA 15-3 – антиген раковый 15-3.

(Centokor) < 30 усл. ЕД/мл.

Повышается при раке протоков молочных желез и апикальной стороны альвеол.

Применяют для предсказания прогноза и для оценки эффекта лечения.

CA-125 – антиген раковый 125.

(Centokor) 0-35 килоед /л.

Повышается при серозных, эндометриальных, светлоклеточных и недифференцированных раках яичников, аденокарциноме эндометрия и фаллопиевых труб.

Применяется для ранней диагностики рака яичников в группах высокого онкологического риска, для контроля за эффективностью лечения.

CA-549 – антиген раковый 549.

(Hybritech) < 15,5 усл. ЕД /мл.

Повышается у женщин с I – III ст. рака молочной железы.

Применяют для диагностики рака молочной железы и для наблюдения за клиническим течением рака молочной железы с метастазами.

CA 72-4, TAG 72 – ассоциированный с опухолью гликопротеин 72.

(Centokor) < 4,0 нг/мл.

Повышается при раке желудка, при метастатической карциноме желудка.

Используют для диагностики рака желудка и для дифдиагностики с доброкачественными заболеваниями желудка.

МСА – антиген, сочетающийся с муциноподобной карциномой.

(Roche) < 10 усл. ед/мл (6,2+3,0 усл. ЕД /мл).

Повышается при раке молочной железы.

Используется для контроля за эффективностью лечения и выявления рецидивов.

CA 19-9 – антиген углеводный.

(РИА) < 37 усл. ед/мл (1 усл. ед = 0,59 нг/мл СА 19-9).

Повышается при раках желудочно-кишечного тракта и других аденокарциномах, при раке поджелудочной железы.

Применяют для дифдиагностики злокачественных и хронических заболеваний поджелудочной железы, для контроля за пациентами с возможным рецидивом рака желудка.

НСЕ – нейрон специфической енолазы.

Используют для диагностики и контроля за эффективностью лечения мелкоклеточного рака легкого при инвазивной быстропротекающей форме, для диагностики и контроля за ходом лечения нейробластомы у детей.

РЭА – раковый эмбриональный антиген.

0-2,5 нг/мл.

Повышается при раке прямой и толстой кишки, поджелудочной железы и желудка.

Применяют для диагностики и контроля за эффективностью лечения первичных и метастатических опухолей желудочно-кишечного тракта.

Исследование мочи

Физические свойства

Количество мочи за сутки

Относительная плотность в утренней порции

Максимальная осмотическая концентрация

Цвет

Прозрачность

Химический состав

Реакция

рН

Белок

Суточная потеря белка с мочой

Сахар

Ацетон

Кетоновые тела

Уробилин

Билирубин

Аммиак

Порфобилиноген

Гемоглобин

Мочевая кислота

Пуриновые основания:

гипоксантин

ксантин

Мочевина

Креатинин

Креатин

α-амилаза

Уропепсин

Калий

Натрий

Хлор

Неорганический фосфор

800-1500 мл (75-80% от выпитой за сутки жидкости)

1018 и выше

910 мосм/л

от светло- до темно-желтого

прозрачная

нейтральная или слабокислая

5,0-7,0

до 0,033 г/л (до 33 мг/л)

0,08 г/сут (80 мг/сут)

у беременных 0,2 г/сут (до 200 мг/сут)

отрицательная реакция

отсутствует

отсутствуют (не более 50 мг/сут)

отсутствует (не более 6 мг/сут)

отсутствует

36-78 ммоль/сут

до 2 мг/л

отсутствует

1,62-3,6 ммоль/сут

9,7 мг/сут

6,1 мг/сут

20-35 г/сут

м.: 8,8-17,6 ммоль/сут; ж.: 4,4-14,8 ммоль/сут

отсутствует

20-60 г/(чхл)

38-96 мг/сут

38,4-76,7 ммоль/сут

130,5-261,0 ммоль/сут

120-170 ммоль/л

0,019-0,038 ммоль/сут

1,5-3 г/с

9-6 г/с

120-170 мэкв/л

0,6-1,2 г/с

Осадок мочи

Эпителиальные клетки	единицы в поле зрения
Лейкоциты	м.: 0-3 в поле зрения ж.: 0-5 в поле зрения
Эритроциты	единичные в препарате (0-2)
Цилиндры	гиалиновые 0-0-1 в препарате, остальные – патология.
Слизь	отсутствует
Бактерии	не более 50 000 в 1 мкл
Неорганический осадок:	
при кислой реакции	мочевая кислота, ураты, оксалаты
при щелочной реакции	аморфные фосфаты, мочекислый аммоний, трипельфосфат

Метод Каковского-Аддиса

За сутки выделяется с мочой:	
Лейкоцитов	до 2 000 000 (2×10 ⁶ /сут)
Эритроцитов	до 1 000 000 (1×10 ⁶ /сут)
Цилиндров	до 20 000 (2×10 ⁴ /сут)

Проба Амбурже

Эритроцитов	до 100/мин.
Лейкоцитов	до 200/мин.

Метод Нечипоренко

В 1 мл мочи содержится:	
Лейкоцитов	до 4000
Эритроцитов	до 1000
Цилиндров	0-1 на 4 камеры подсчета

Метод Штернгеймера-Мальбина

В 1 мл мочи содержится активных лейкоцитов от 0 до 200

Функциональное исследование почек

Проба на разведение по Фольгарду (нагрузка 1,5 л воды)	Больше 50% выпитой жидкости выделяется через 2 часа, остальная – за 3-4 часа. Относительная плотность мочи снижается до 1001-1003. Количество мочи в порциях 50-500 мл.
Проба на концентрацию по Фольгарду	Количество мочи в порциях 50-60 мл, относительная плотность через 4-8 часов достигает 1028-1035.
Проба Зимницкого	Суточное количество мочи – 75-80% от выпитой жидкости. Дневной диурез составляет 2/3-3/4 суточного. Относительная плотность мочи 1004-1024. Размах >10.
Проба Реберга-Тореева (клиренс по эндогенному креатинину)	Клубочковая фильтрация 80-120 мл/мин. Реабсорбция 98,2-98,8%
Проба на выделение индигокармина (введение в вену 20 мл 0,4%-го раствора индигокармина)	Выделение окрашенной мочи через 5-10 мин.
Величина канальцевой секреции (введение фенолового красного)	Выделение с мочой через 15 мин. 25% и более введенной краски.

Парциальные показатели экскреторной функции почек в норме

Клубочковая фильтрация	80-120 мл/мин.
Общее количество Н-ионов	30-61 ммоль/сут
Титруемая кислота мочи	10-30 ммоль/сут
Экскреция аммония	11-27 г/сут
Клиренс мочевины	54-75 мл/мин
Почечный плазмоток	550-650 мл/мин.
Реабсорбция воды в канальцах	97,4 +0,08%
Почечный кровоток	1100-1250 мл/мин.

Слюна

Количество	1000-1500 мл/сут
Относительная плотность	1002-1008
pH	6,0-7,9

Химический состав

Азот (небелковый)	13,0 мг % (37% азота крови)	9,28 ммоль/л
Аммиак	2,0-10,0 мг %	1,2-6 мкмоль/л
Кальций (общий)	4,0-8,0 мг %	1-2 ммоль/л

Белок	200,0-400,0 мг %	0,2-0,4 г/л
Карбонаты (CO ₂)	20-45 мл/100 мл	
Мочевая кислота	1,5 мг % (40% мочевой кислоты крови)	0,088 ммоль/л
Мочевина	11,0 мг % (76% мочевины крови)	1,83 ммоль/л
Калий	19-23 мэкв/л	19-23 ммоль/л
Фосфор липидов	0,005-0,2 мг %	0,0016-0,064 ммоль/л
Фосфор неорганический	10,0-25,0 мг %	3,2-8,08 ммоль/л
Хлориды	30,0-60,0 мг %	8,46-16,9 ммоль/л
Холестерин	2,5-9,0 мг %	0,065-0,233 ммоль/л

Кишечное содержимое

Количество за сутки	100-250 г
Консистенция	оформленный (мягкий и плотный)
Форма	цилиндрическая
Цвет	коричневый
Реакция	нейтральная или слабощелочная
Слизь, кровь	отсутствуют

Микроскопия кала

Мышечные волокна	отсутствуют или встречаются переваренные, потерявшие поперечную исчерченность
Соединительная ткань	отсутствует или содержатся отдельные волокна
Нейтральный жир	отсутствует или содержится в небольшом количестве
Жирные кислоты и мыла	небольшое количество
Растительная клетчатка:	
Перевариваемая	единичные клетки или клеточные группы
Неперевариваемая	содержится в разных количествах
Крахмал	отсутствует
Детрит	различное количество
Слизь, эпителий	отсутствуют
Лейкоциты	единичные

Химический состав (в пересчете на суточное количество)

Азот	0,25-2 г
Белок	отсутствует
Билирубин	отсутствует
Вода	48-200 мл
Жиры	2,5-10 г
Калий	7-12 мэкв
Кальций	400-900 мг
Копропорфирин	200-300 мкг
Натрий	1-5 мэкв
Уробилин	40-280 мг

Микрофлора кишечника здорового человека

Патогенные микробы семейства кишечных	отсутствуют
Общее количество E. coli	300-400 млн./г
E. coli со слабо выраженными ферментативными свойствами	до 10%
Лактозонегативные энтеробактерии	до 5%
E. coli гемолизирующая	0%
Кокковые формы в общей сумме микробов	до 25%
Гемолизирующий стафилококк, % от всех кокковых форм	0
Бифидумбактерии	10 ⁷ и выше
Микробы рода Proteus	0
Грибы рода Candida	0
E. coli M17 у лиц, леченных колибактерином, бификолом	0%

Желудочный сок

Количество	2-3 л /сут
Относительная плотность	1005
pH	1,6-1,8

Химический состав

Азот: небелковый	20-48 мг %	14,3-34,4 ммоль/л
мочевины и аммиака	7-14 мг %	4,99-9,99 ммоль/л
аминокислот	2-8 мг %	1,43-5,7 ммоль/л
Хлориды	550 мг %	155,1 ммоль/л

Свободная соляная кислота	200 мг %	20 ммоль/л
Мочевая кислота	0,8-2 мг %	47,6-118,9 мкмоль/л
Калий	21,8-137,7 мг %	5,6-35,3 мэкв/л (ммоль/л)
Натрий	72-435,4 мг %	31,3-189,3 мэкв/л (ммоль/л)

Желудочное содержимое натошак

Количество	5-50 мл
Общая кислотность	не более 20-40 титрационных единиц
Свободная соляная кислота	до 20 титрационных единиц
Пепсин	0-21 мг %

Исследование желудочной секреции

Секреция желудка желуд. сока	Объем кислот. мл	Общая HCl т. ед.	Свободная HCl т. ед	Дебит-час своб. HCl ммоль/л	Дебит-час ммоль/л
Натошак	до 50 мл	до 40	до 20	до 2	до 1
Базальная	50-100	40-60	20-40	1,5-5,5	1-4
Стимуляция по Лепорскому	50-110	40-60	20-40	1,5-6,0	1-4,5
Субмаксимальная стимулир. гистамином	100-140	80-100	60-85	8-14	6,5-12
Максимальная стимулир. гистамином	180-200	100-120	90-110	18-26	16-24

Микроскопия желудочного содержимого

Крахмальные зерна	определяются
Мышечные волокна	отсутствуют
Жир	отсутствует
Растительная клетчатка	отсутствует
Эпителий	немного
Эритроциты	отсутствуют
Лейкоциты	небольшое количество, измененные
Дрожжи	одиночные грибы
Сарцины	отсутствуют
Палочки молочно-кислого брожения	отсутствуют

Желчь

Суточное количество	500-1000 мл
---------------------	-------------

Состав желчи

Составная часть	Печеночная желчь	Пузырная желчь
Азот	0,8 г/л	4,9 г/л
Холин	0,4-0,9	5,5
Желчные кислоты	7-14	115
Лецитин	1,0-5,8 г/л	35 г/л
Холестерин	0,8-2,1	4,3
Белок	1,4-2,7	4,5
Билирубин	0,3-0,6 г/л	1,4 г/л
α-Амилаза	6-16 г крахмала/(мл×ч)	1,67-4,45 мг/(л×с)
Трипсин	50-500 мкмоль/(мл×мин.)	

Исследование дуоденального содержимого

1 порция

Количество	20-35 мл (10 мл за 10 мин.)
Цвет	золотисто-желтый
Прозрачность	прозрачная
Относительная плотность	1007-1015
Реакция	слабощелочная

Стимулированное желчеотделение

Показатель	Пузырная желчь	Желчь печеночных протоков
Количество	20-50 мл	30 мл
Цвет	темно-коричн.(оливковый)	золотисто-желтый
Прозрачность	прозрачная	прозрачная
Относительная плотность	1016-1032	1007-1010
Реакция	щелочная	щелочная
Билирубин	15-45 мг % (СИ – 256,5-769,7 мкмоль/л)	18 мг % (СИ – 307,8 мкмоль/л)

Микроскопическое исследование порций желчи

Показатель	Порция		
	I	II	III
Эпителий	немного	единичные клетки	единицы
Лейкоциты в поле зрения	2-4	5-10	2-4
Слизь	содержится в разных количествах		
Кристаллы холестерина и билирубината кальция	нет	единичные	нет

Спинномозговая жидкость

Сравнительное исследование спинномозговой жидкости и плазмы:

Показатель, ед. измерения	Спинномозговая жидкость	Плазма крови
Окраска	кристально чистая	желтоватая
Количество, мл	100-200	3000
РН	7,4-7,5	7,45-7,50
Давление, мм вод. ст.	50-180	—
Общий белок, мг/л	200-400	65 000
Альбумины, мг/л	150-300 (56-76%)	40 000
Глобулины, мг/л	40-90	25 000
Фибриноген, мг/л	0	2 000
Азот аминокислот, мг/л	16-27	44
Азот мочевины, мг/л	75-150	250
Мочевая кислота, мг/л	5-26	40
Креатинин, мг/л	10-15	10
Глюкоза, ммоль/л	2,78-3,89	3,33-5,55
Холестерин, мг/л	0,6-0,5	2 000
Билирубин, мг/л	2	8
Кальций, мг/л	41-59	100
Неорганический фосфат, мг/л	13-15	35
Натрий, ммоль/л	129-153	145
Калий, ммоль/л	2,06-3,86	4
Хлориды, ммоль/л	120-130	104
Цитоз	0-5×10 ⁶ клеток/л	
Лимфоциты	60+20%	
Моноциты	30+15%	
Нейтрофилы	2+4%	
Эозинофилы	редко встречаются	
Эпендимоциты	редко	

Плевральная жидкость**Транссудаты и экссудаты**

Показатель	Транссудат	Экссудат
Относительная плотность	1005-1015	выше 1015
Белок	5-25 г/л	выше 30 г/л
Альбумины / глобулины	2,5-4,0	0,5-2,0
Проба Ривольта	—	+
Лейкоциты	до 15	выше 15

Функциональные методы исследования**Основные показатели ультразвукового исследования сердца (ЭхоКГ)**

Левый желудочек:

Размер полости в момент диастолы	3,5-5,5 см
Степень укорочения размера полости в момент систолы	25-42%
Скорость циркулярного укорочения волокон миокарда	1,02-1,94 с
Фракция выброса	50-60%
Масса миокарда	200 г
Толщина задней стенки в момент диастолы	0,6-1,1 см
Экскурсия задней стенки в момент систолы	0,6-1 см

Межжелудочковая перегородка:

Толщина в момент диастолы	0,6-1,1 см
Экскурсия в момент систолы	0,5-0,9 см

Правый желудочек:

Размер полости	до 3 см
Толщина стенки	0,5-0,7 см

Левое предсердие:		
Размер в момент диастолы		до 4 см
Размер во время систолы		до 2 см
Аорта:		
Диаметр устья аорты		2-3,7 см
Раскрытие створок клапана в момент систолы		1,5-2,6 см
Митральный клапан:		
Амплитуда раннего диастолического открытия передней створки:		2 см и более
скорость раннего диастолического закрытия передней створки		7-15 с
Площадь митрального отверстия		не менее 4 см²

Средние величины давления в полостях сердца по результатам катетеризации

Правое предсердие		0,8 мм рт. ст.
Правый желудочек:	Систолическое	15-30 мм рт. ст.
	Конечно-диастолическое	0-8 мм рт. ст.
Легочная артерия:	Систолическое	15-30 мм рт. ст.
	Конечно-диастолическое	3-12 мм рт. ст.
	Среднее	9-16 мм рт. ст.
	«Давление заклинивания»	1-10 мм рт. ст.
Левый желудочек:	Систолическое	100-120 мм рт. ст.
	Конечно-диастолическое	3-12 мм рт. ст.
	Левое предсердие	4-12 мм рт. ст.

Показатели функции внешнего дыхания по результатам спирографии

Легочные объемы и емкости

Емкость вдоха (Ев), (IC)	3600 мл
Резервный объем вдоха (РОВд), (IRV)	1200-2000 мл, или 50% от ЖЕЛ
Резервный объем выдоха (РОВыд), (ERV)	800-1500 мл, или 30% от ЖЕЛ
Жизненная емкость легких (ЖЕЛ), (VC)	3500-5000 мл, или 80-120% от должной
Остаточный объем легких (ООЛ), (RV)	1000-1500 мл, или 20-30% от должной
Общая максимальная емкость легких (ОЕЛ), (TLC)	4500-6000 мл
Функциональная остаточная емкость легких (ФОЕЛ), (FRC)	2400 мл

Легочная вентиляция

Дыхательный объем (ДО), (Vt)	300-800 мл, или 15-20% от ЖЕЛ
Частота дыхания (ЧД), (f)	16-20 в мин.
Минутный объем дыхания (МОД), (V)	8-12 л/мин.
Объем анатомического мертвого пространства (МП), (VD)	150 мл
Физиологическое мертвое пространство (VD Vt)	
$VD Vt = (PaCO_2 - PeCO_2)/PaCO_2$	0,33

Минутная альвеолярная вентиляция (МAB)

$(ДО - МП) \times ЧД$	4200-5200 мл
-----------------------	--------------

Механика дыхания

Максимальная вентиляция легких (МВЛ), (V_{max})	70-100 л/мин. (не ниже 80% от должной)
Объем форсированного выдоха	более 65% от ЖЕЛ

Форсированная жизненная емкость легких

(индекс Тиффно) (ФЖЕЛ), (FEV1)	75-85% за 1 с
Резерв легочной вентиляции МВЛ/МОД (РЛВ)	может быть увеличен в 10 раз и более
Отношение времени вдоха к выдоху	1:1,3

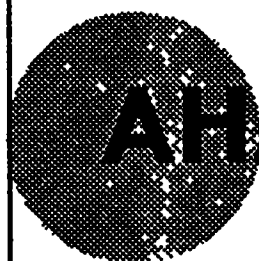
Диффузия, газообмен, транспорт кислорода

Потребление кислорода (PO_2), (VO_2)	240 мл/мин.
Коэффициент использования кислорода (КИО ₂)	20-60 мл кислорода из 1 л воздуха
Выделение углекислоты	200 мл/мин.
Дыхательный коэффициент	0,8-1
Экстракция кислорода тканями	25%
Транспорт кислорода	1000 мл/мин.

Альвеолярная вентиляция в л/мин

Альвеолярный кровоток в л/мин	(V/Q) 0,8
Внутрилегочный шунт	< 5%

Приложение II



АНАТОМИЯ

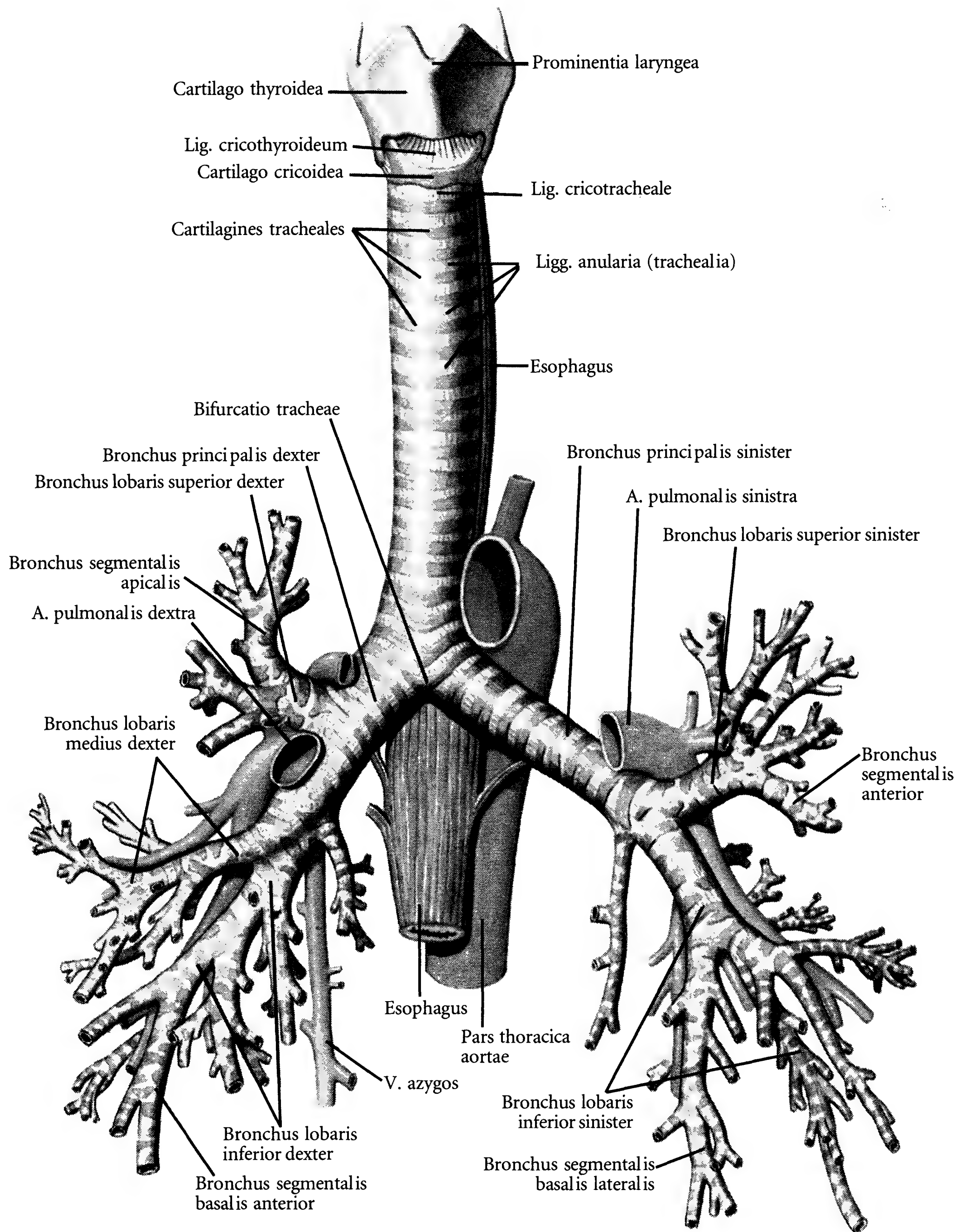


Рис. 1. Трахея, Trachea, и бронхи, bronchi; вид спереди
(показано ветвление главных бронхов, образующих бронхиальное дерево, arbor bronchialis)

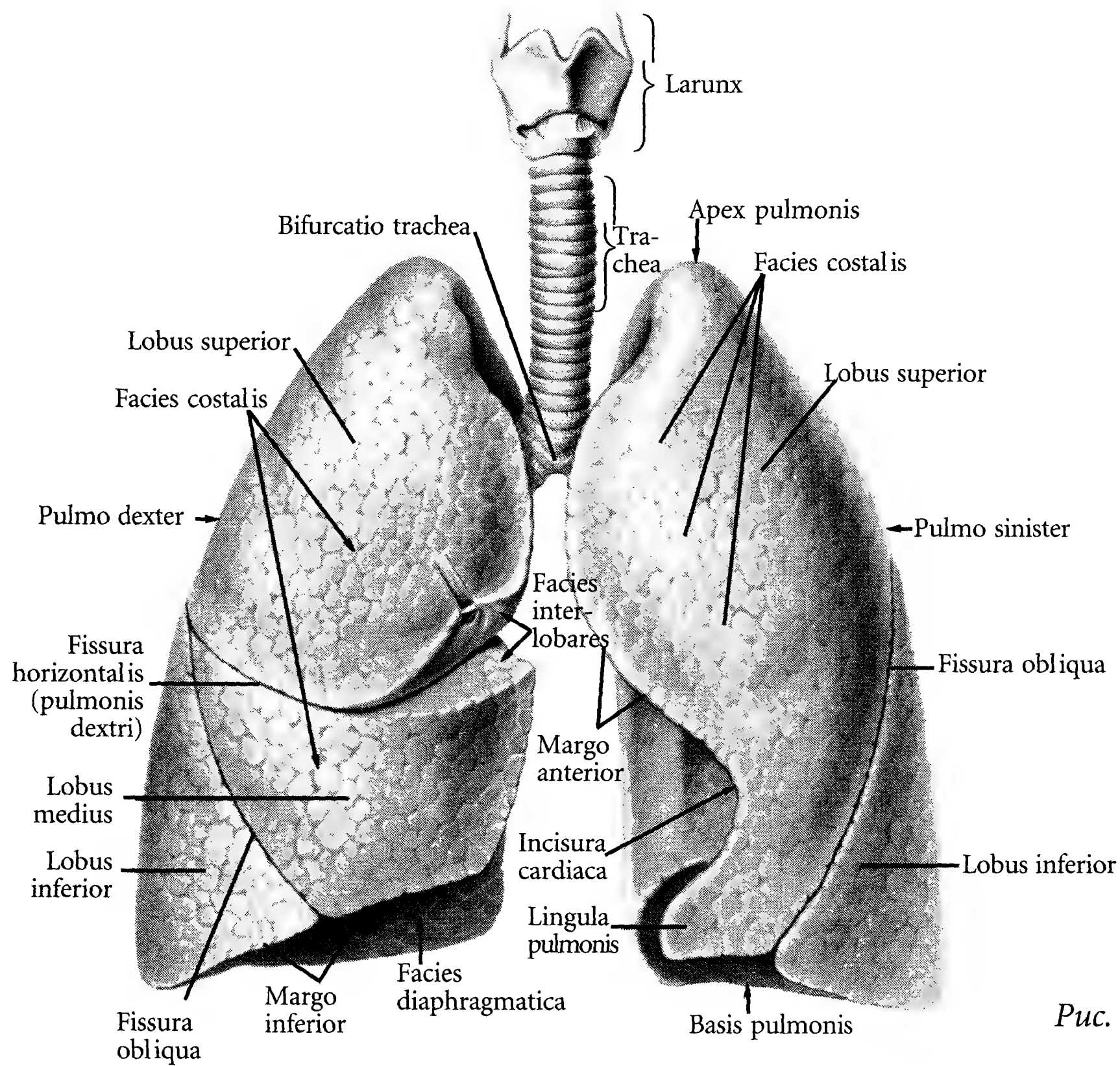


Рис. 2. Легкие, pulmonis; вид спереди

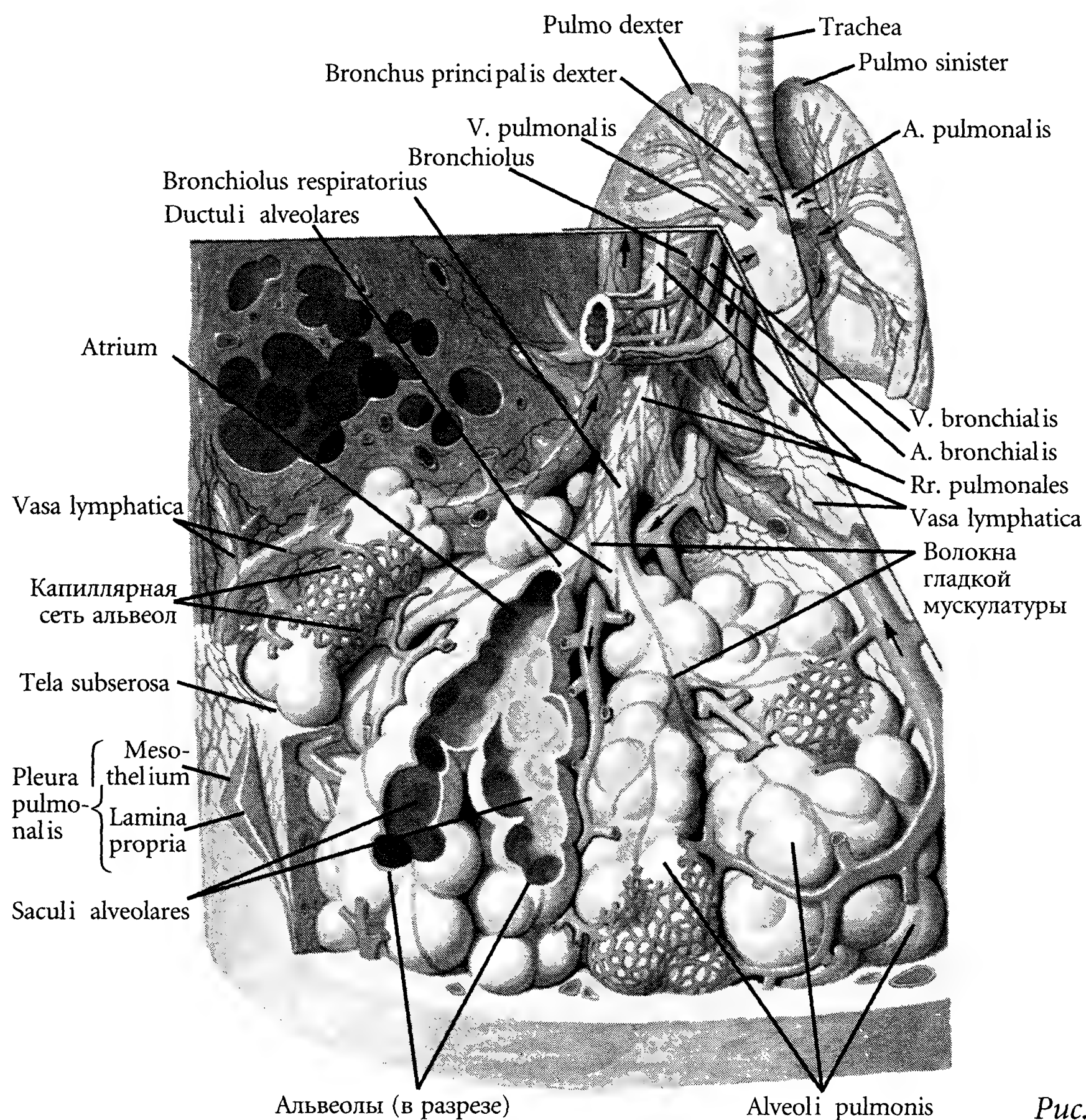


Рис. 3. Ацинус, acinus, легкого (схема)

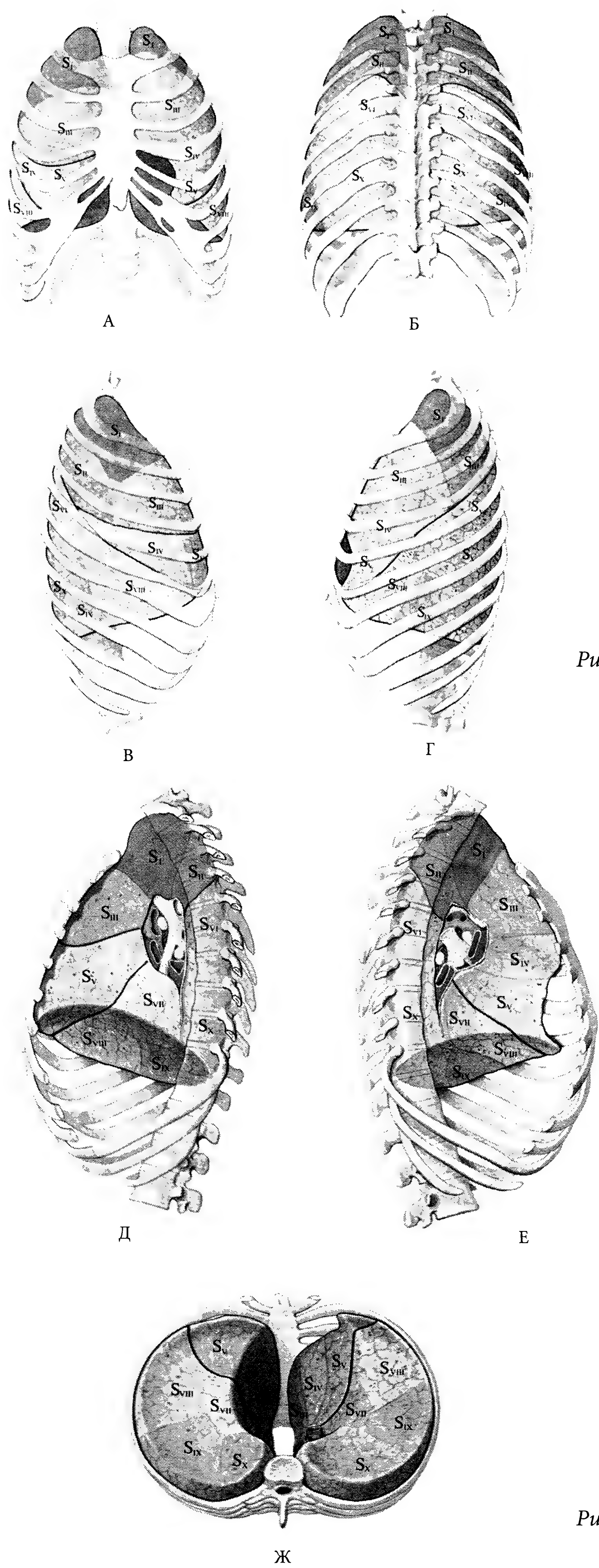


Рис. 4а. Бронхолегочные сегменты, segmenta bronchopulmonalia (схема);
объяснение в тексте

Рис. 4б. Бронхолегочные сегменты, segmenta bronchopulmonalia (продолжение схемы)

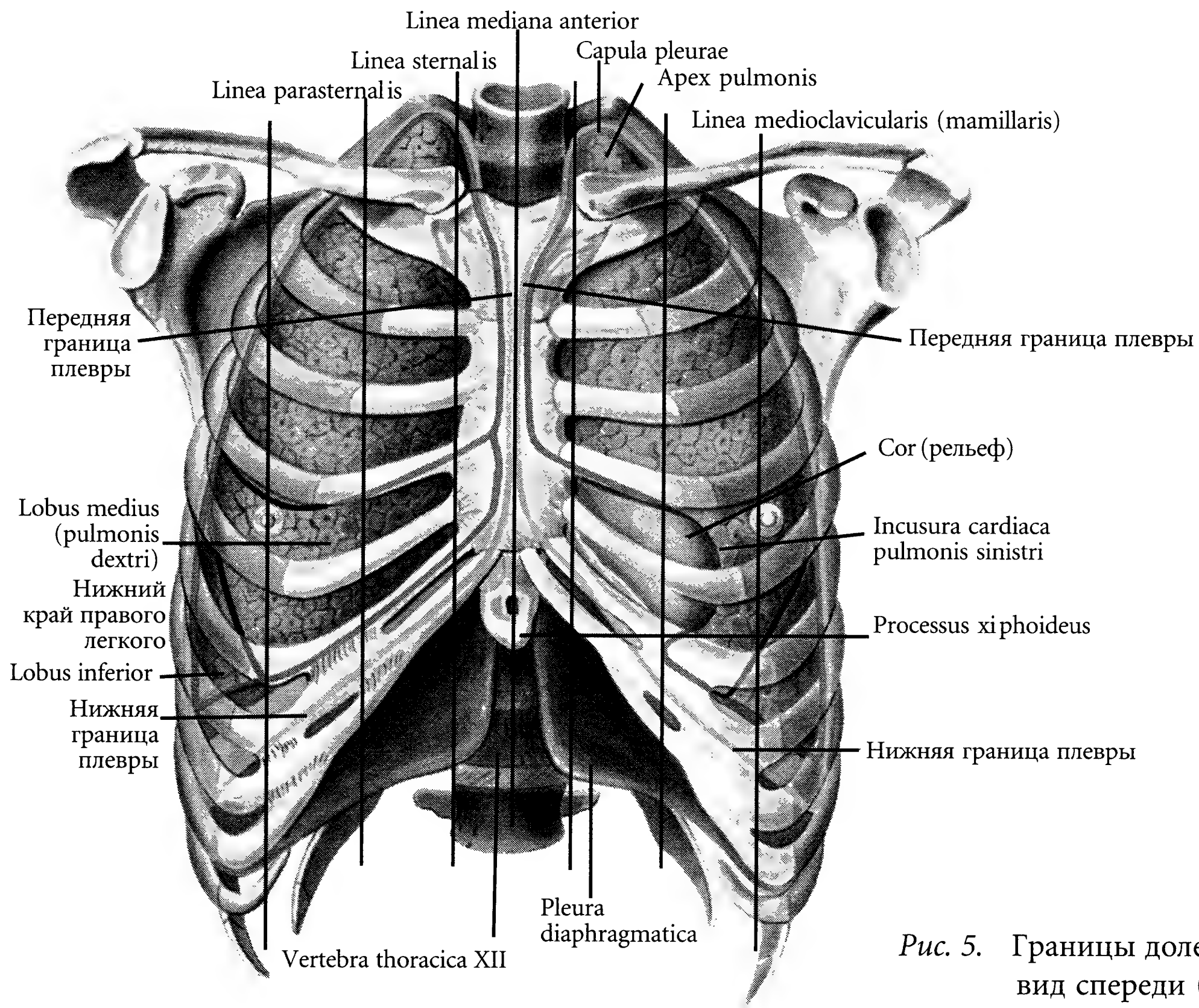


Рис. 5. Границы долей легких и плевры; вид спереди (полусхематично)

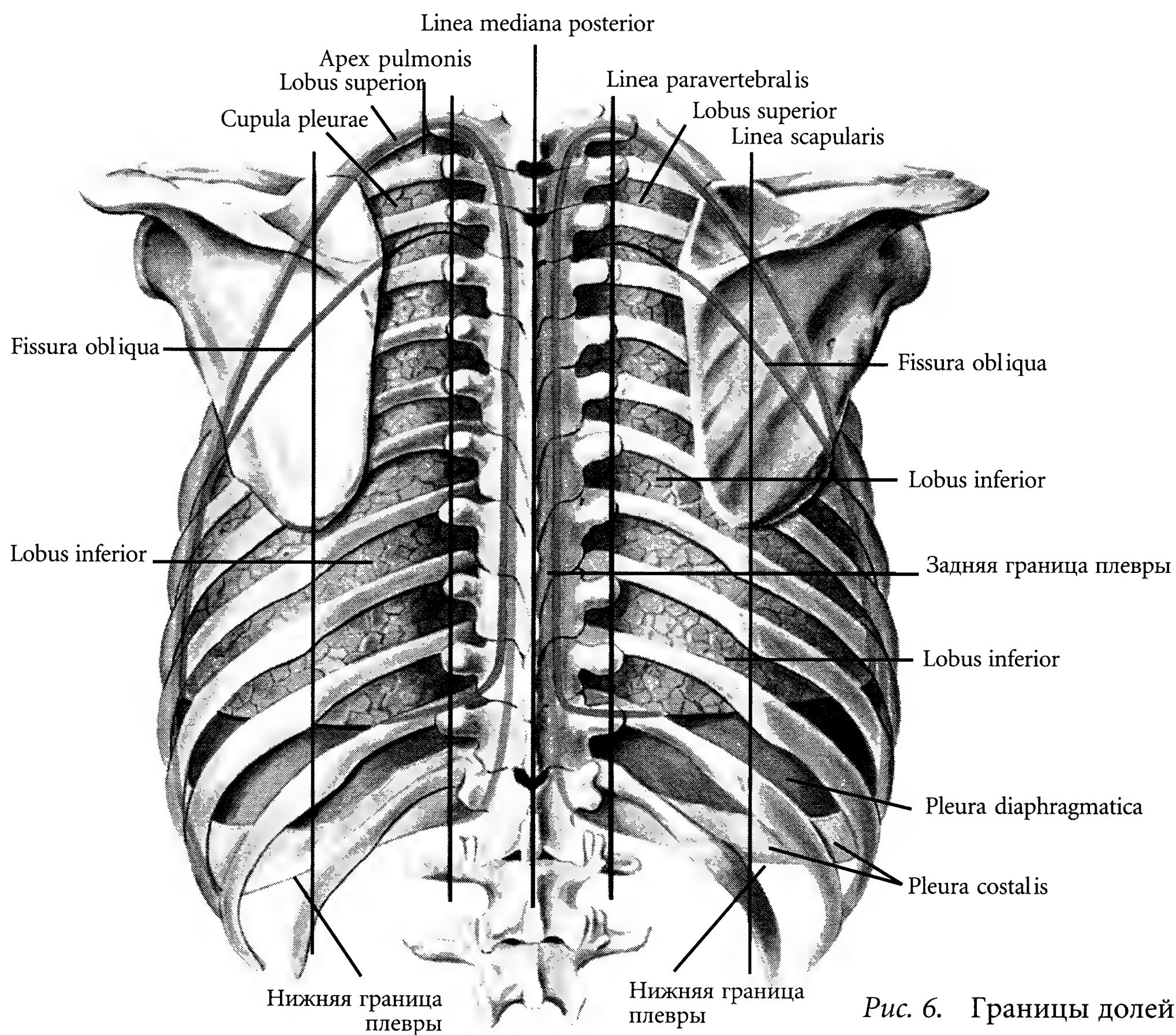


Рис. 6. Границы долей правого легкого и плевры; вид сбоку (полусхематично)

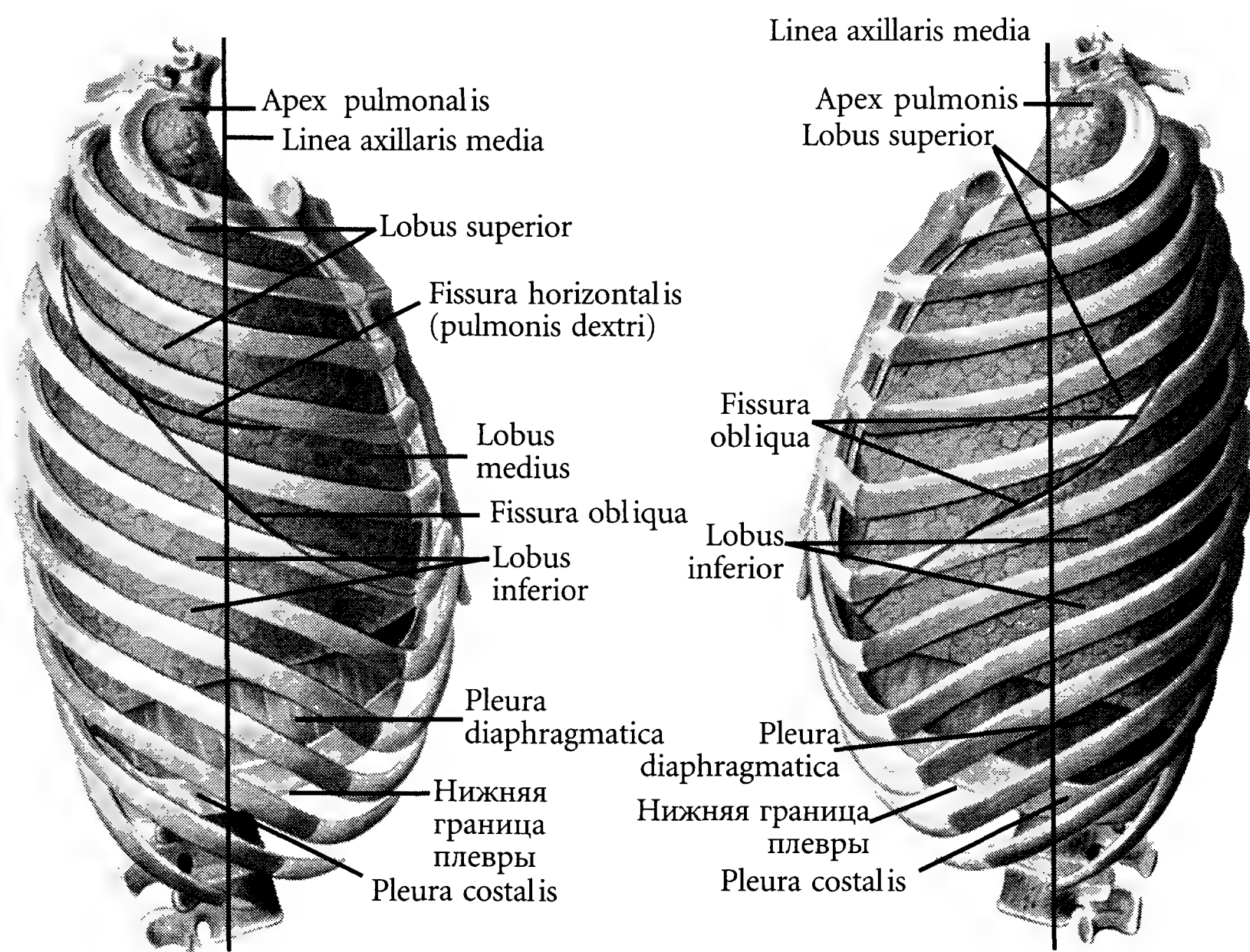


Рис. 7. Границы долей левого легкого и плевры; вид сбоку (полусхематично)

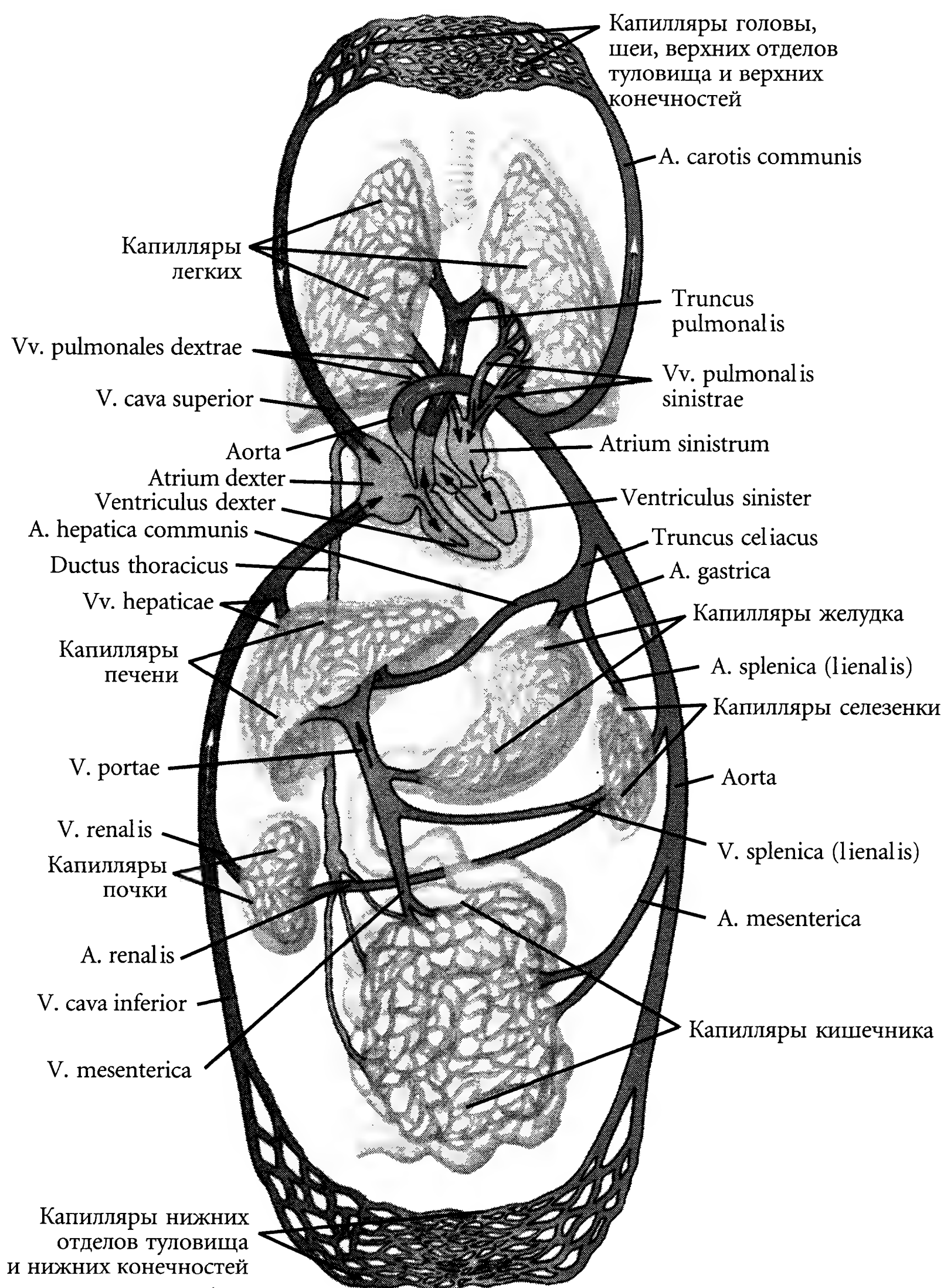


Рис. 8. Большой и малый круг кровообращения (схема)

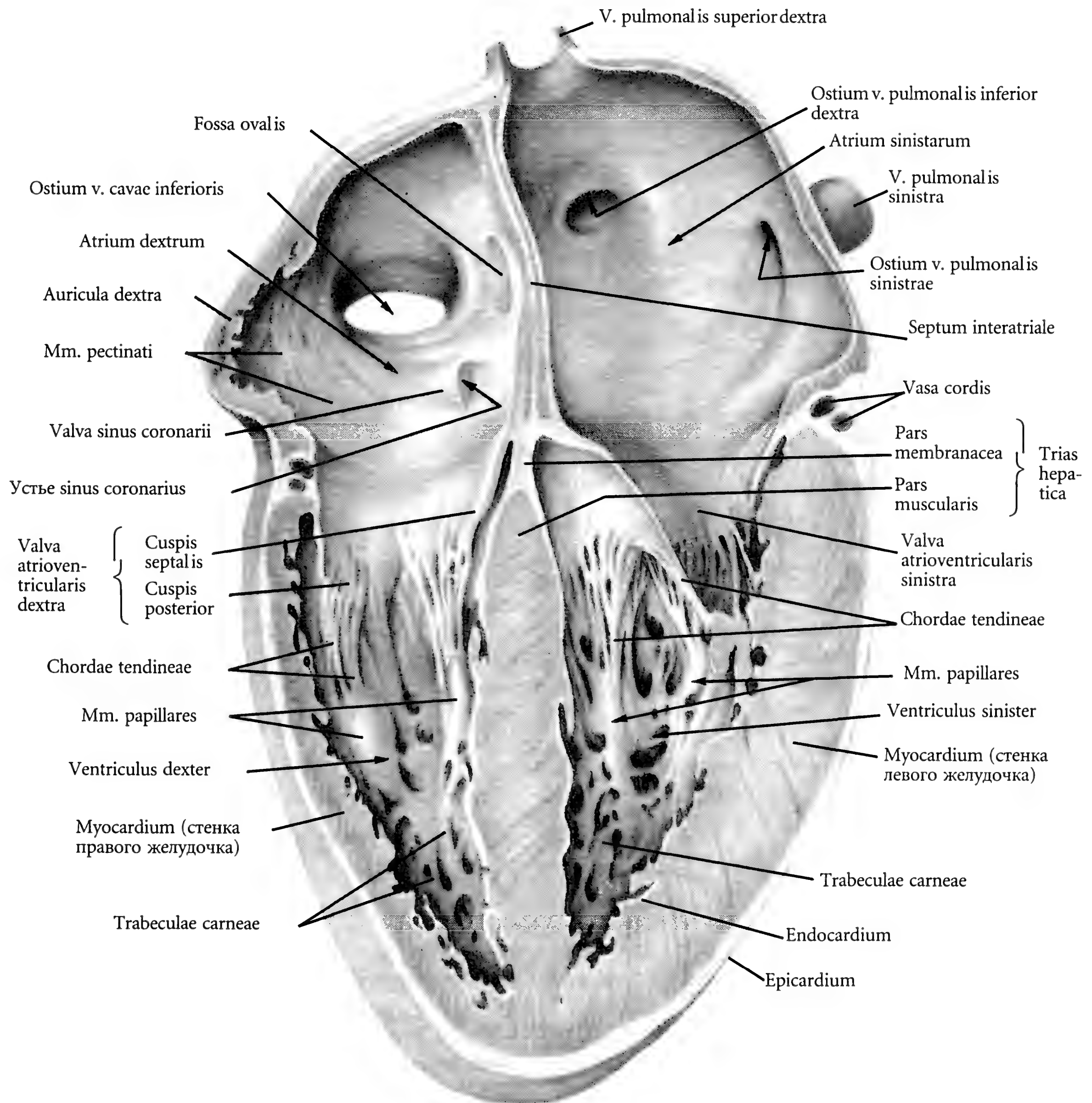


Рис. 9. Сердце, сог; вид спереди (фронтальный разрез)

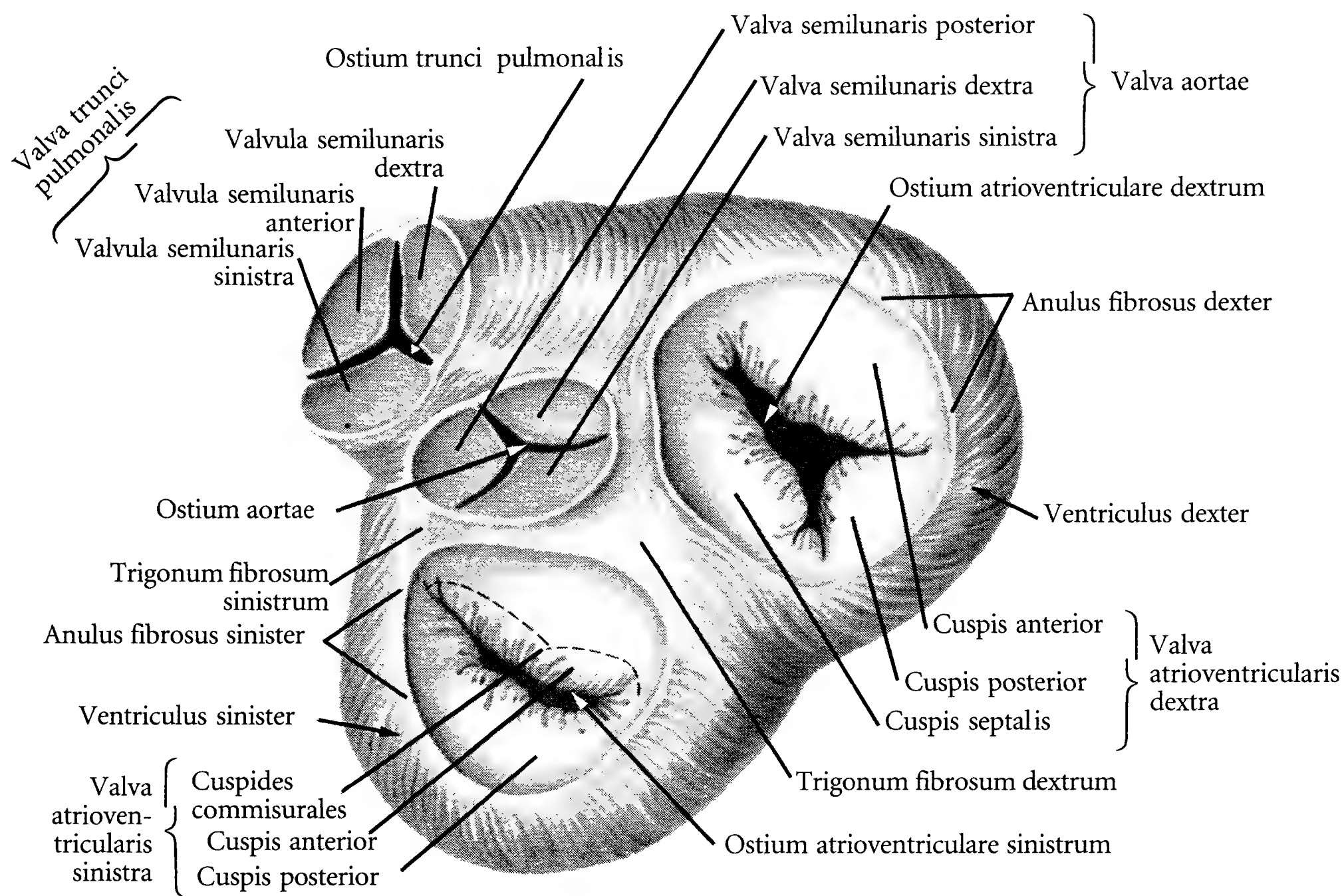


Рис. 10. Клапаны сердца, *valvulae cordis*, и фибриновые кольца, *anuli fibrosi*; вид сверху. Поперечным разрезом удалены легочной ствол, аорта и предсердия; эпикард удален, видны пучки миокарда

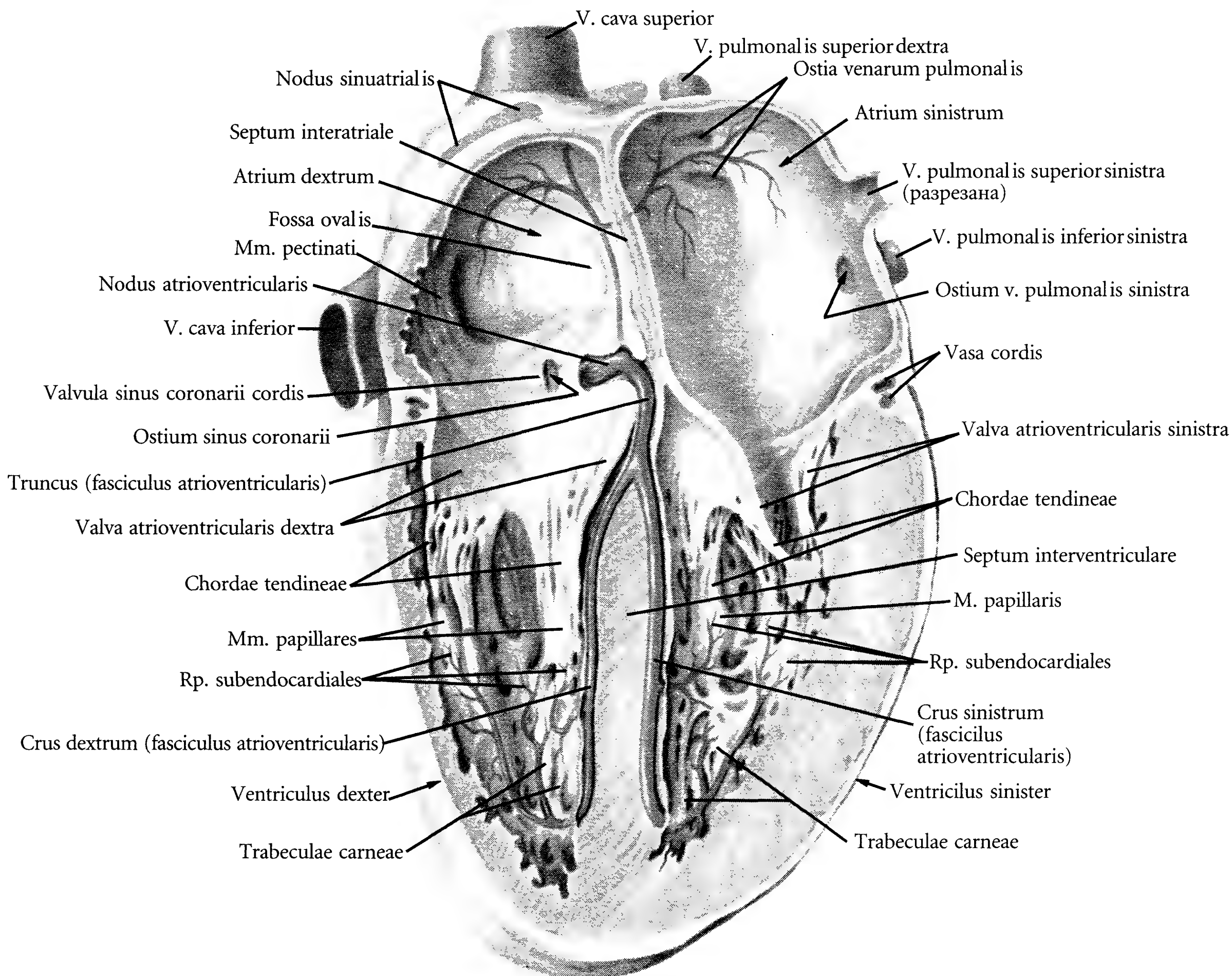


Рис. 11. Проводящая система сердца (полусхематично)

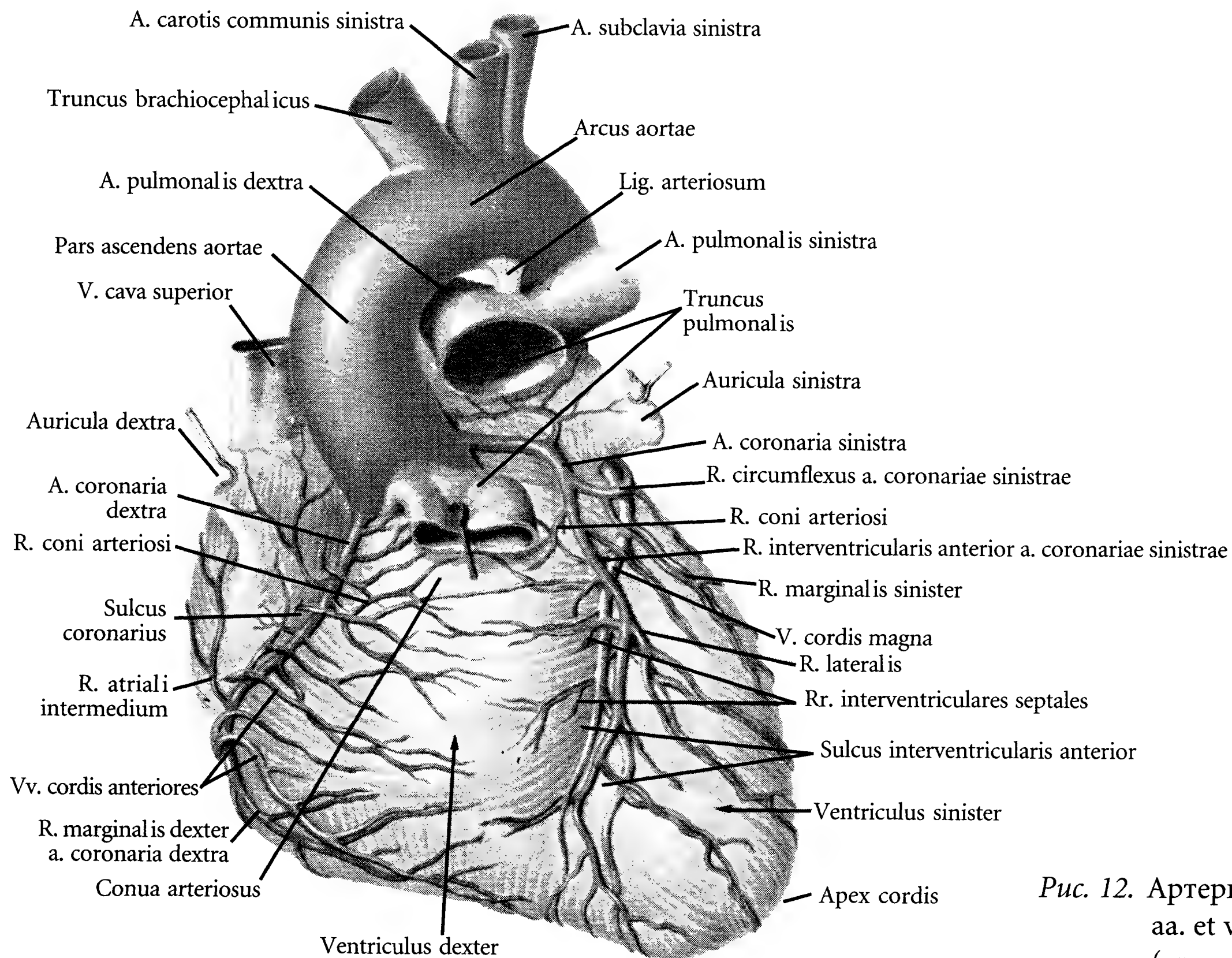


Рис. 12. Артерии и вены сердца, аа. et vv. cordis (грудино-реберная поверхность, легочной ствол подрезан и оттянут кпереди)

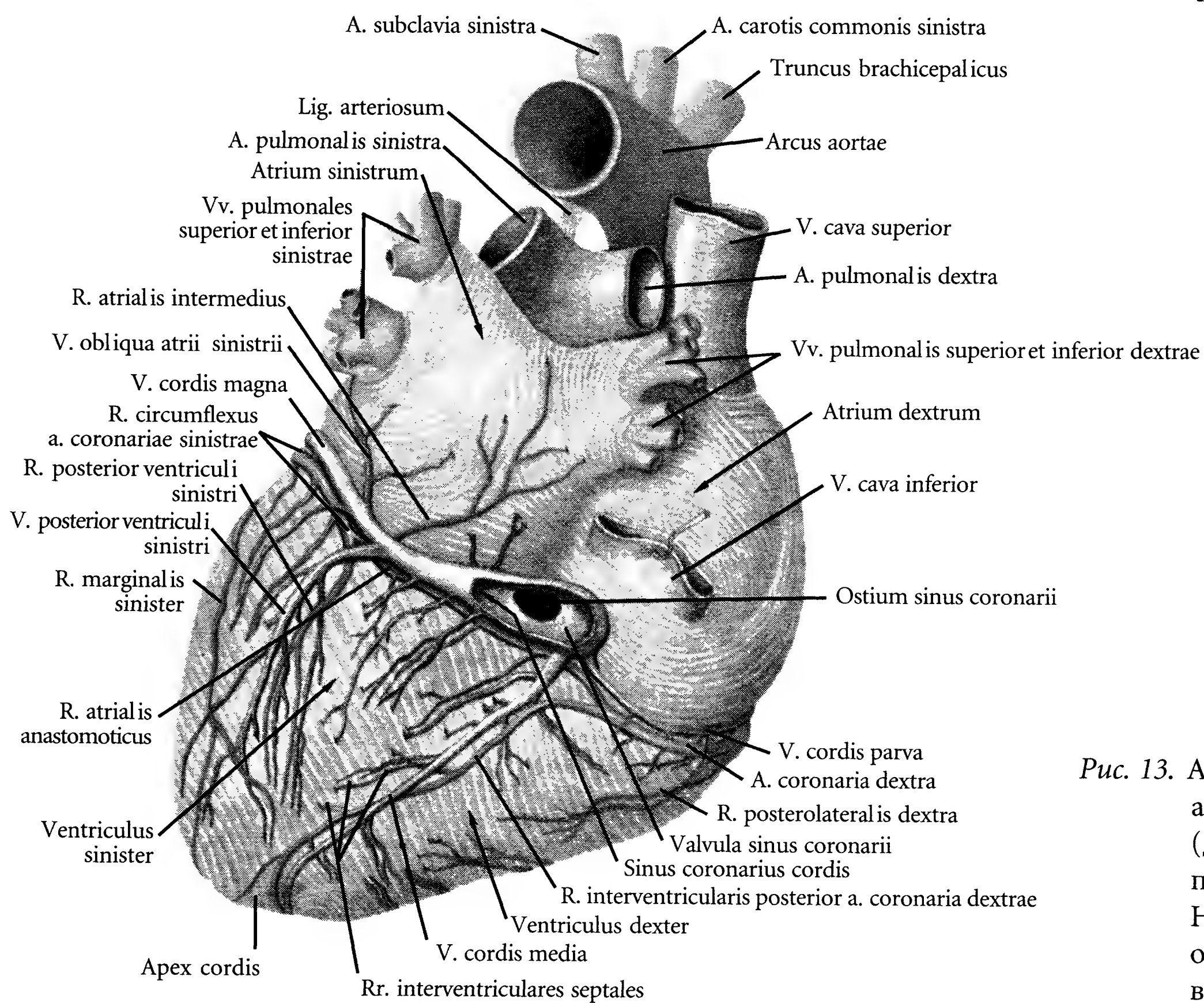


Рис. 13. Артерии и вены сердца, аа. et vv. cordis (диафрагмальная поверхность). Нижняя полая вена оттянута кверху, венечный синус вскрыт

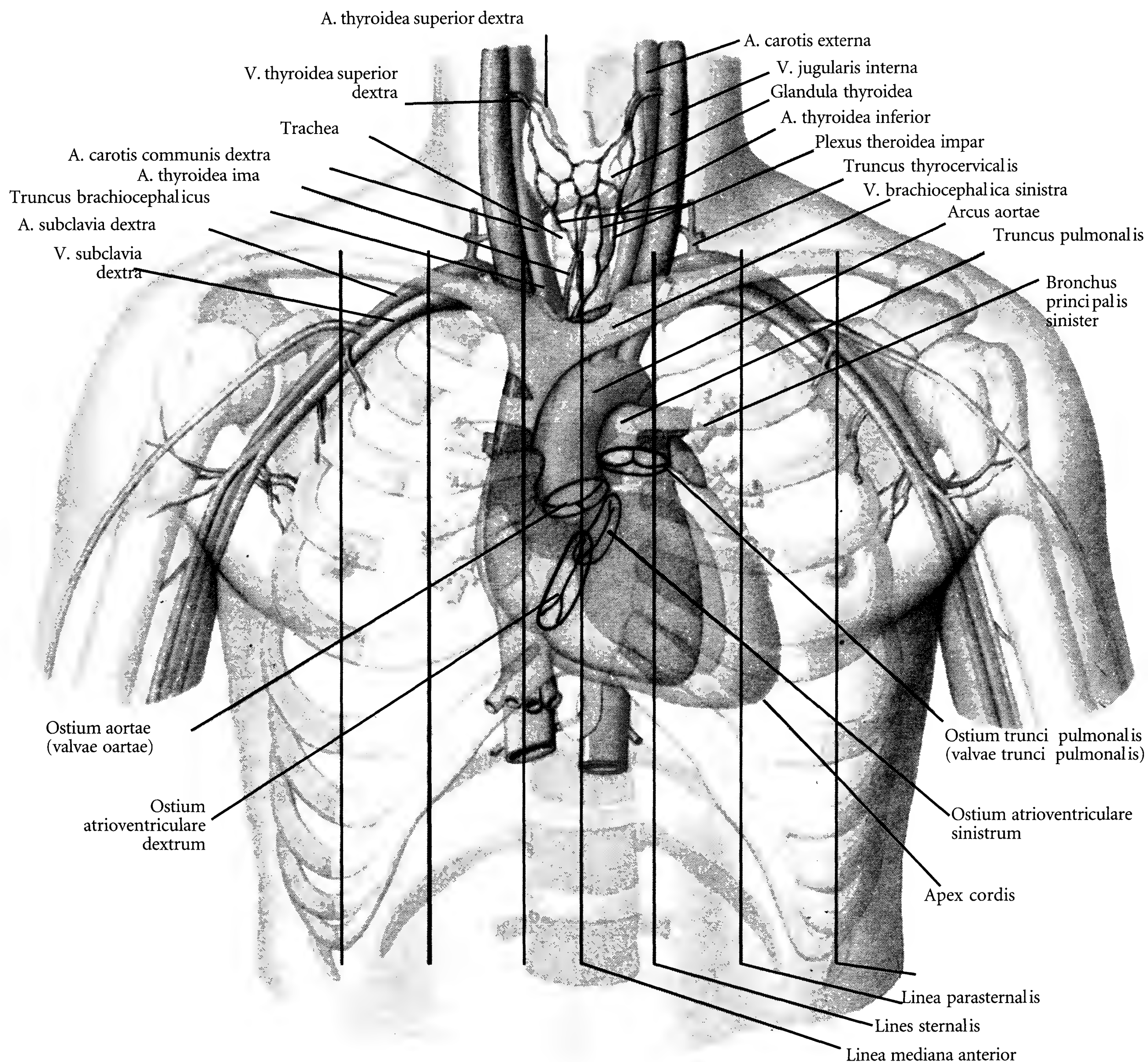


Рис. 14. Проекция сердца, его клапанов и крупных сосудов на переднюю стенку грудной клетки (полусхематично). Перикард удален в месте перехода его в эпикард

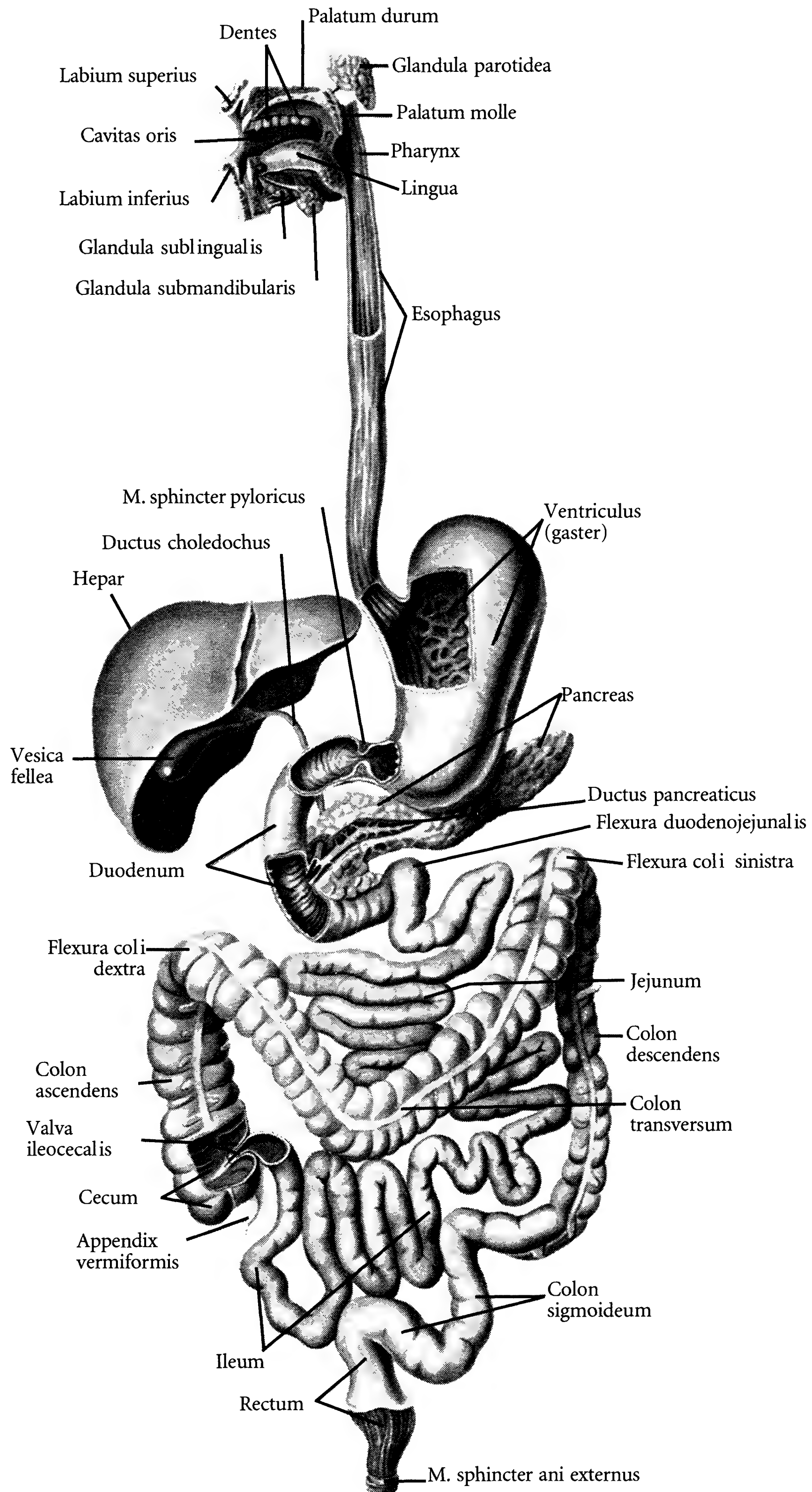


Рис. 15. Пищеварительная система, sistema digestorium (схема)

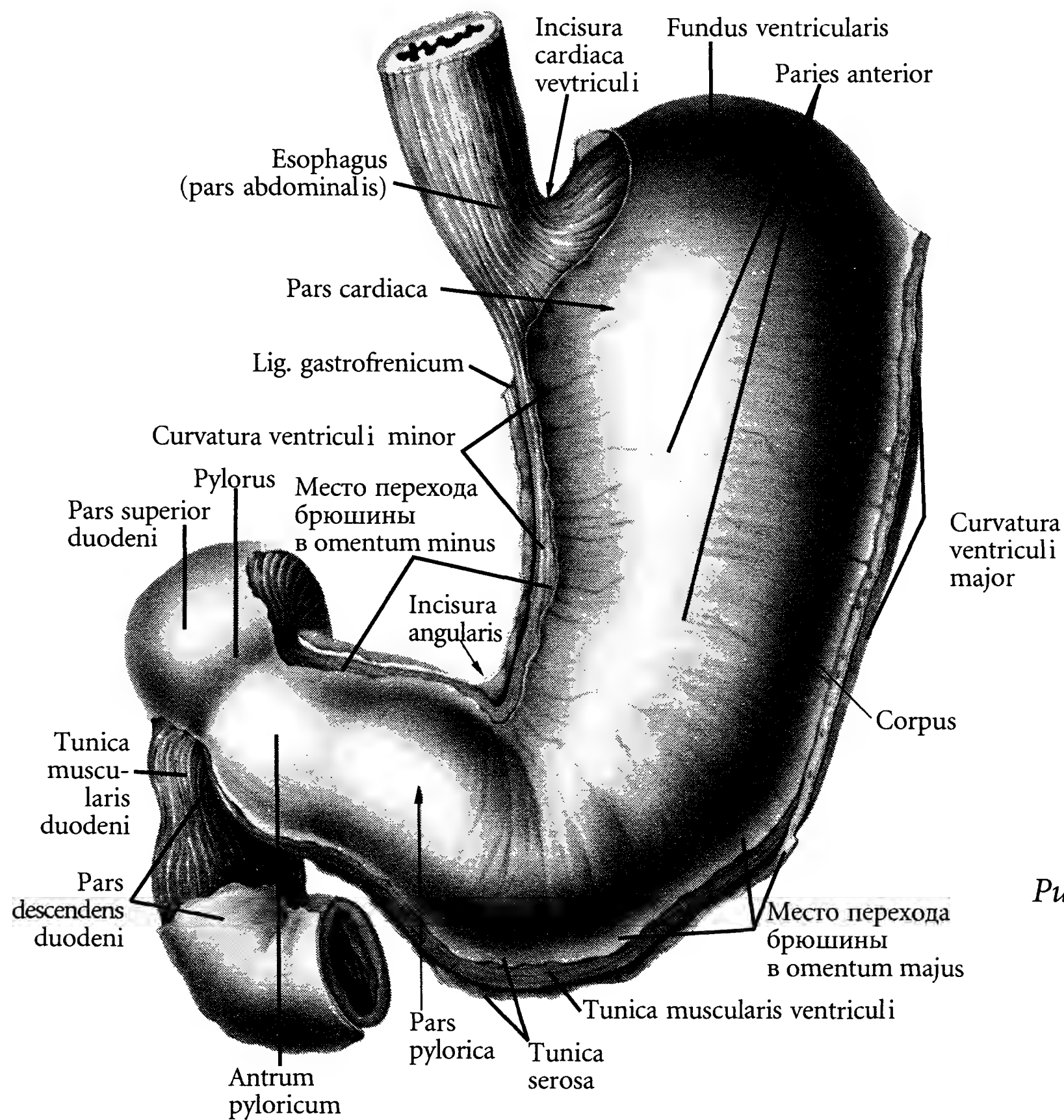


Рис. 16. Желудок, ventriculus [gaster], и двенадцатиперстная кишка, duodenum. Передняя стенка желудка, paries anterior

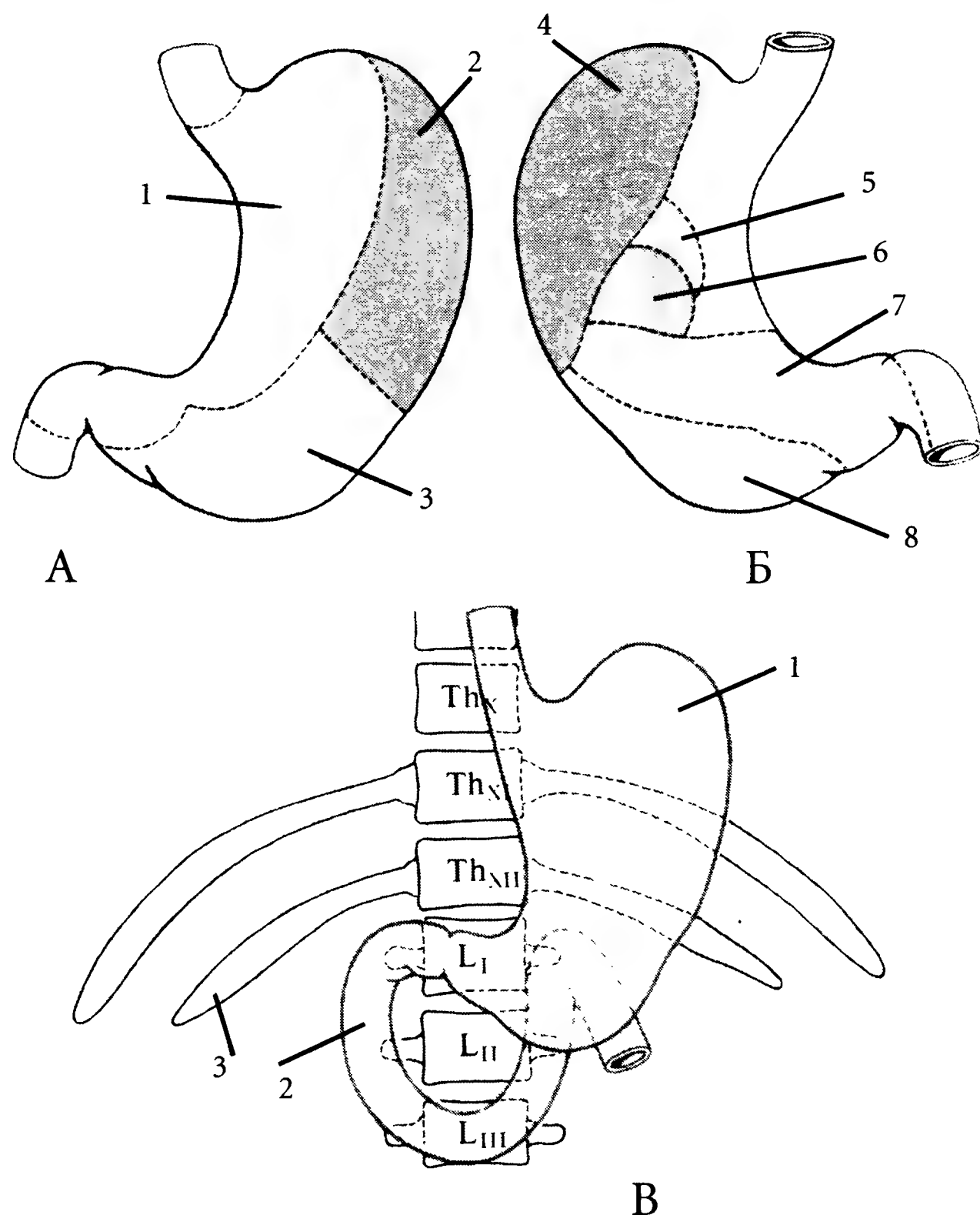


Рис. 17. Синтопия и скелетотопия желудка (схема).
Области соприкосновения желудка со смежными органами:
А – передняя стенка желудка.
Б – задняя стенка желудка;
1 – с печенью; 2 – с диафрагмой;
3 – с передней брюшной стенкой;
4 – с селезенкой; 5 – с левым надпочечником;
6 – с левой почкой;
7 – с поджелудочной железой;
8 – с ободочной кишкой.
В – 1 – желудок;
2 – двенадцатиперстная кишка; 3 – XII ребро

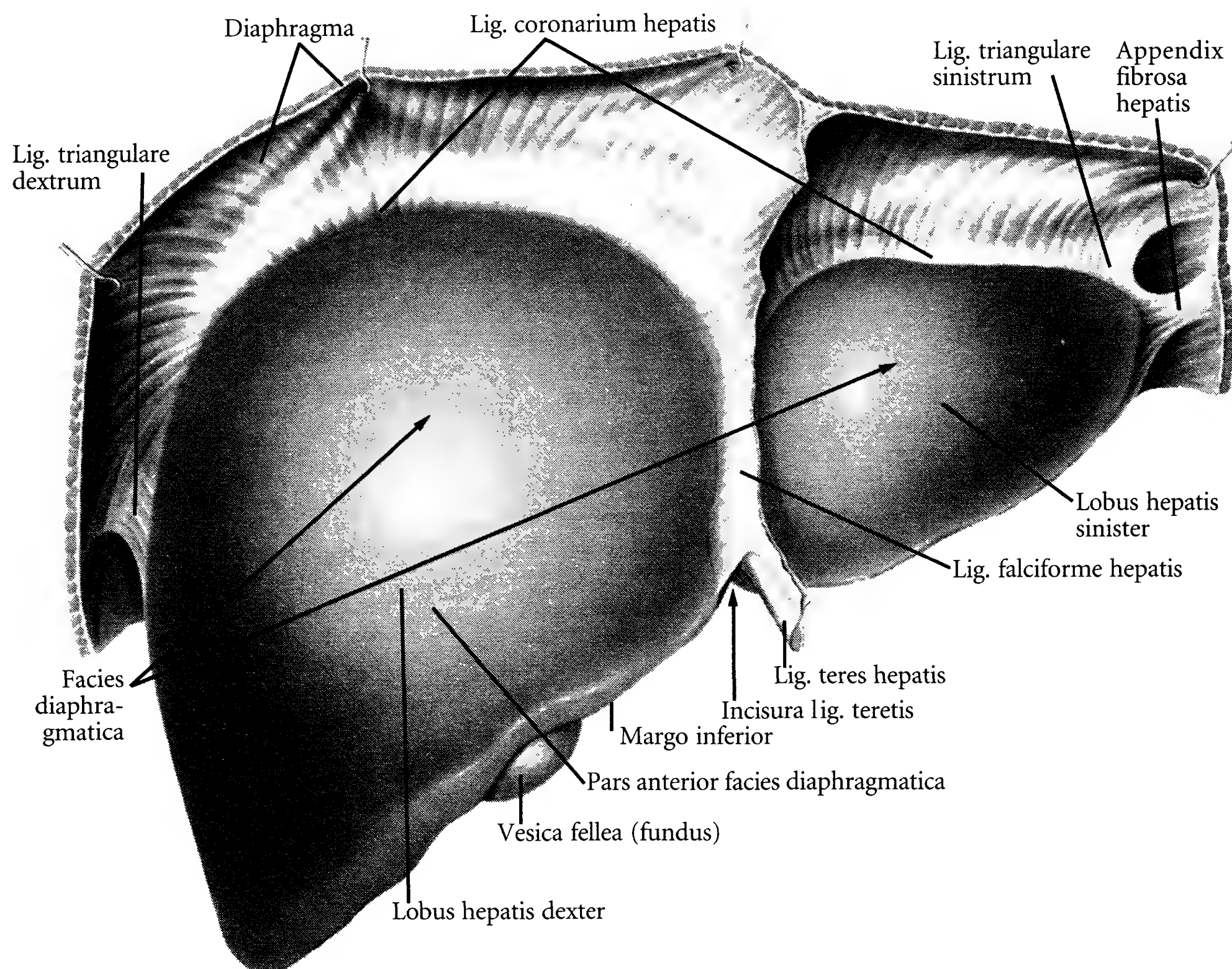


Рис. 18. Печень, hepar; вид сверху (диафрагмальная поверхность, facies diafragmatica)

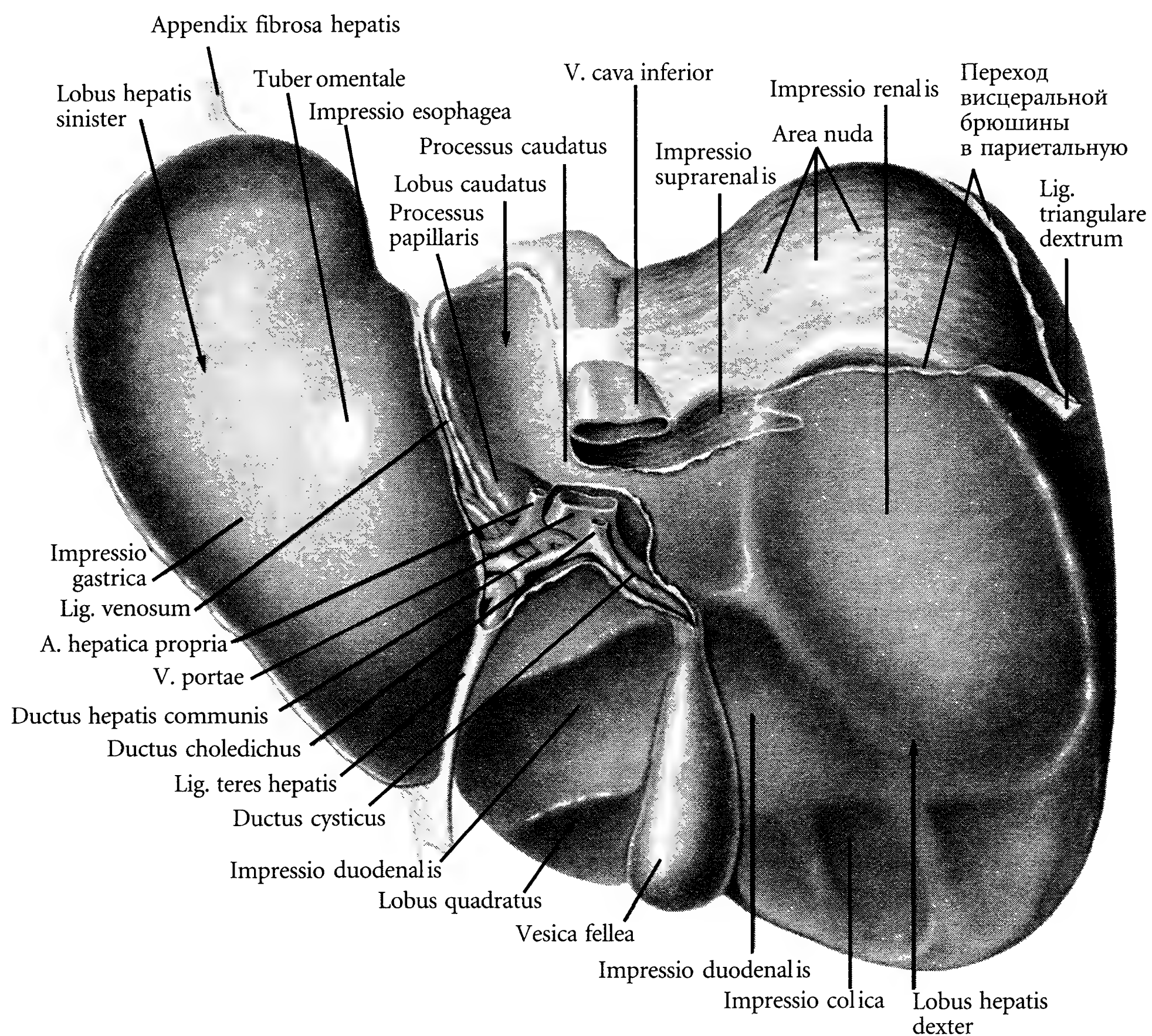


Рис. 18. Печень, hepar; вид снизу (висцеральная поверхность, facies visceralis)

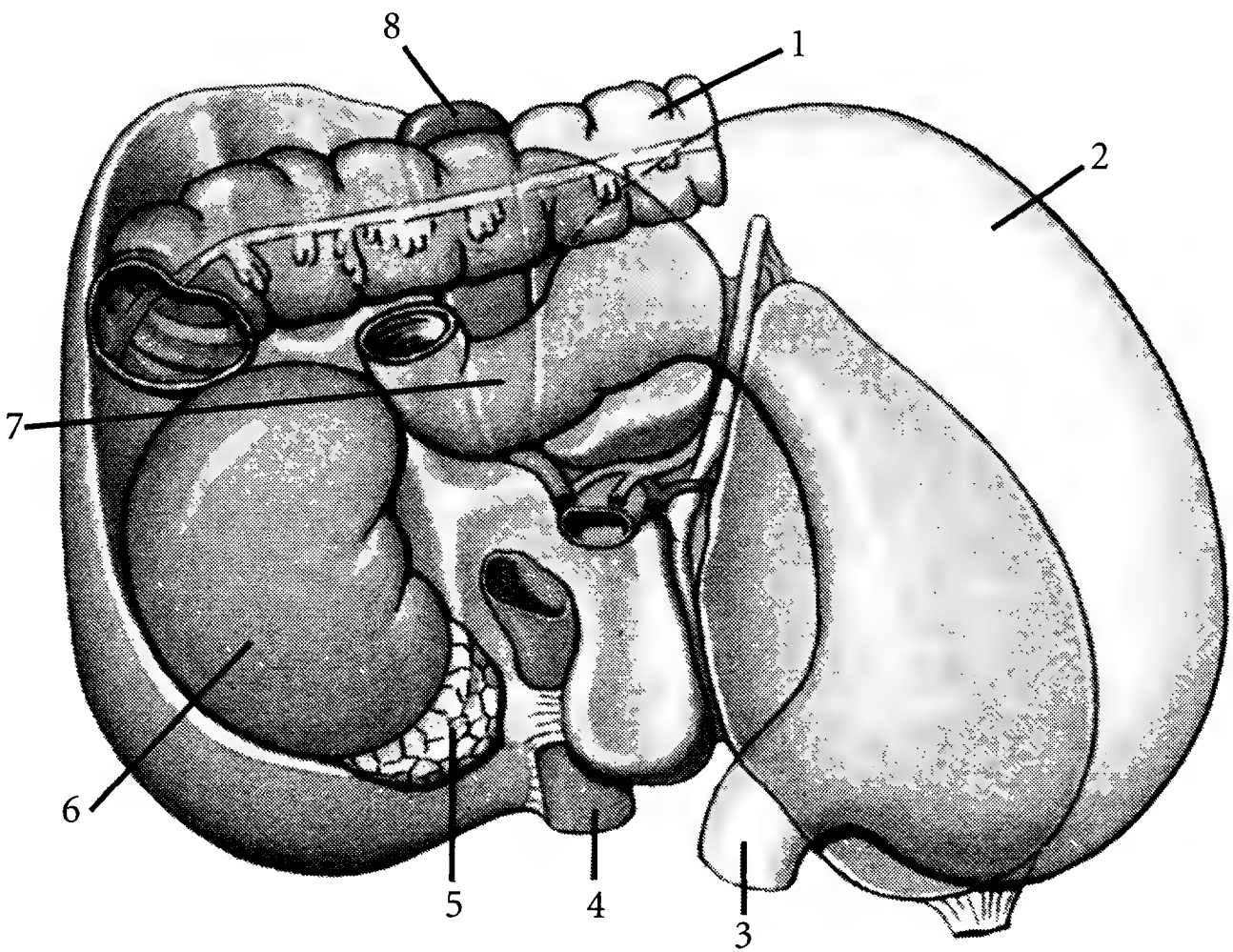


Рис. 20. Области соприкосновения печени со смежными органами (висцеральная поверхность):
1 – colon; 2 – ventriculus; 3 – esophagus; 4 – v. cava inferior; 5 – glandula suprarenalis dextra;
6 – ren dexter; 7 – duodenum; 8 – vesica fellea

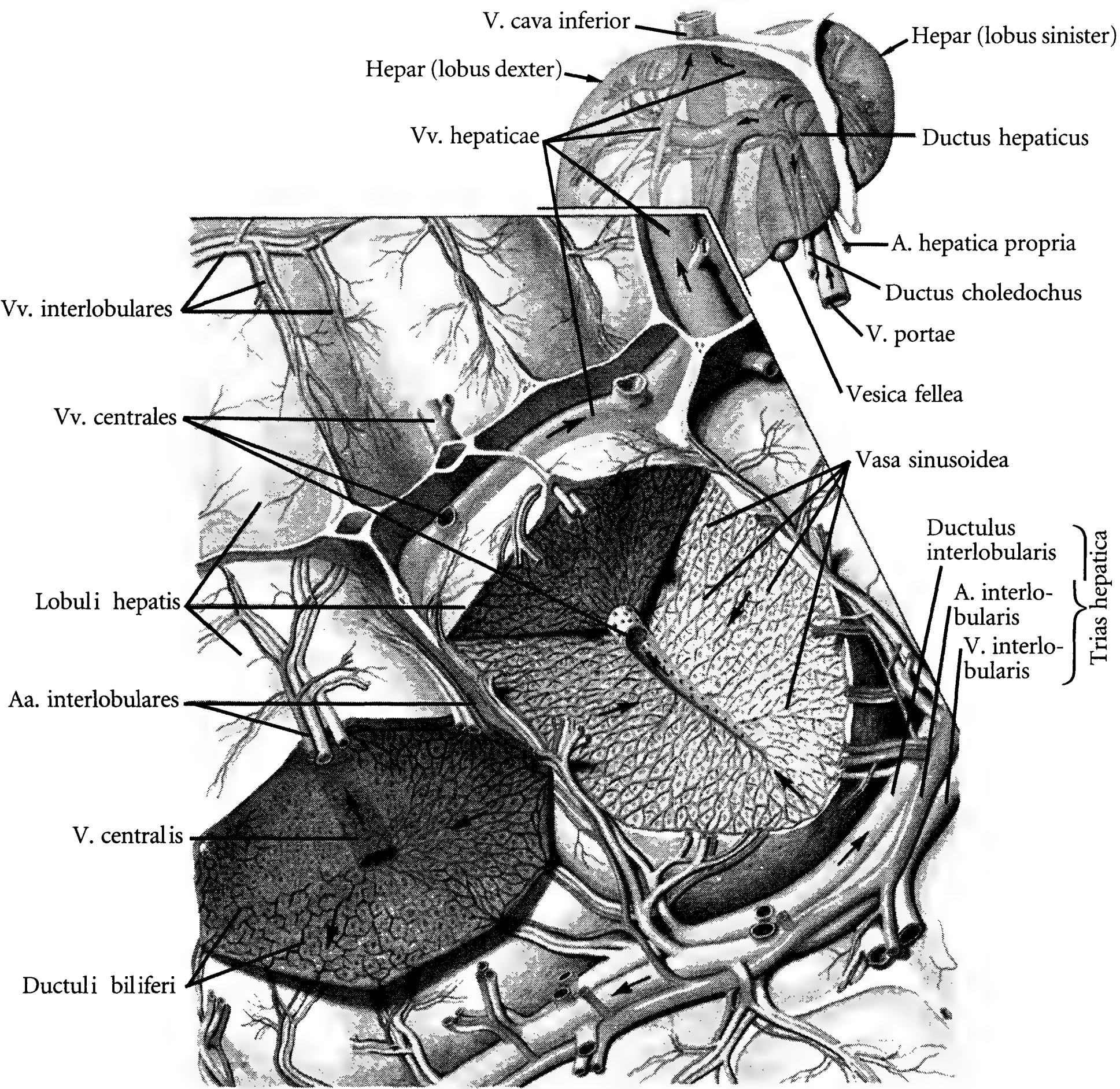


Рис. 21. Дольки печени (схема)

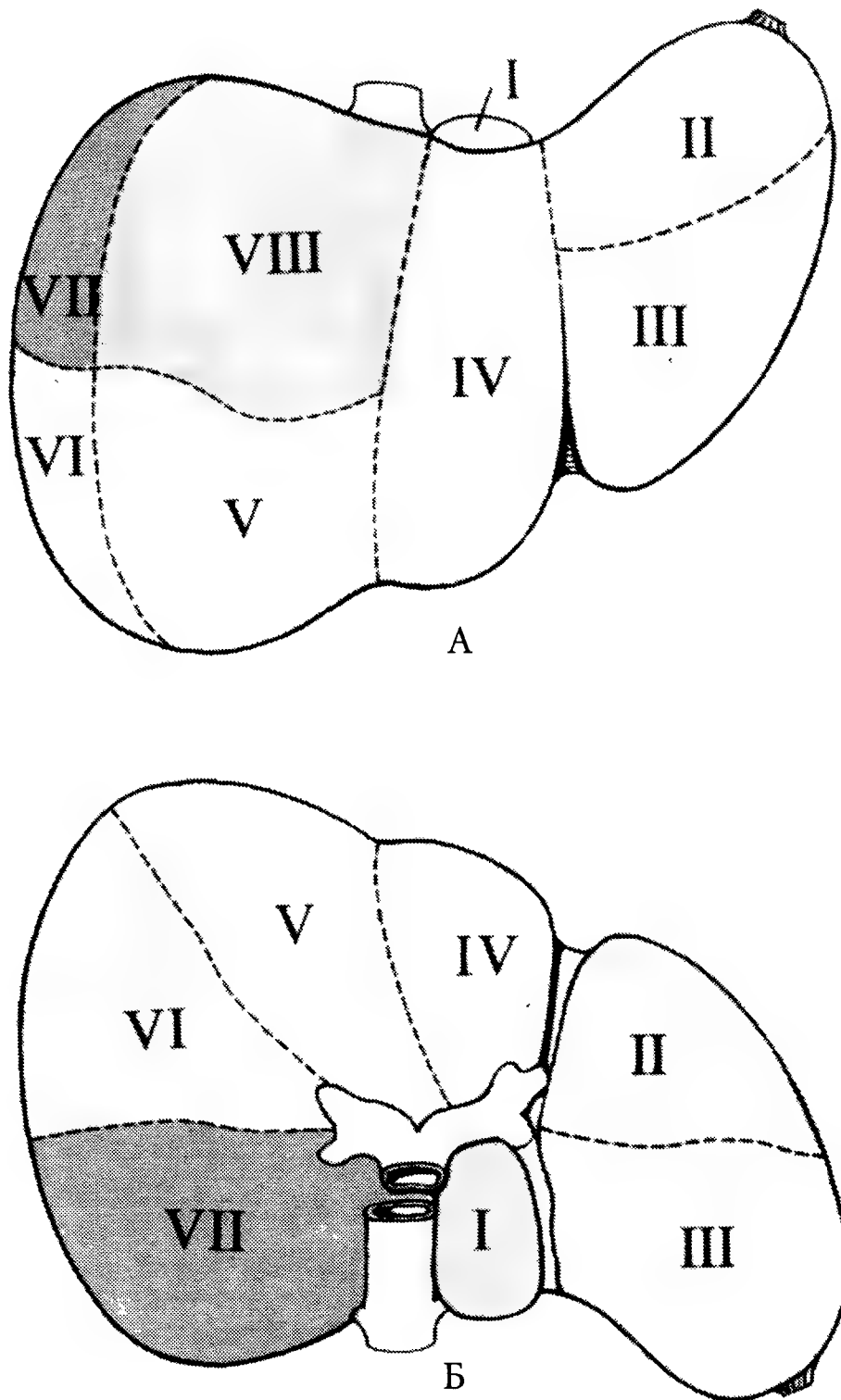


Рис. 22. Сегменты печени (по Михалину):
А – диафрагмальная поверхность;
Б – висцеральная поверхность

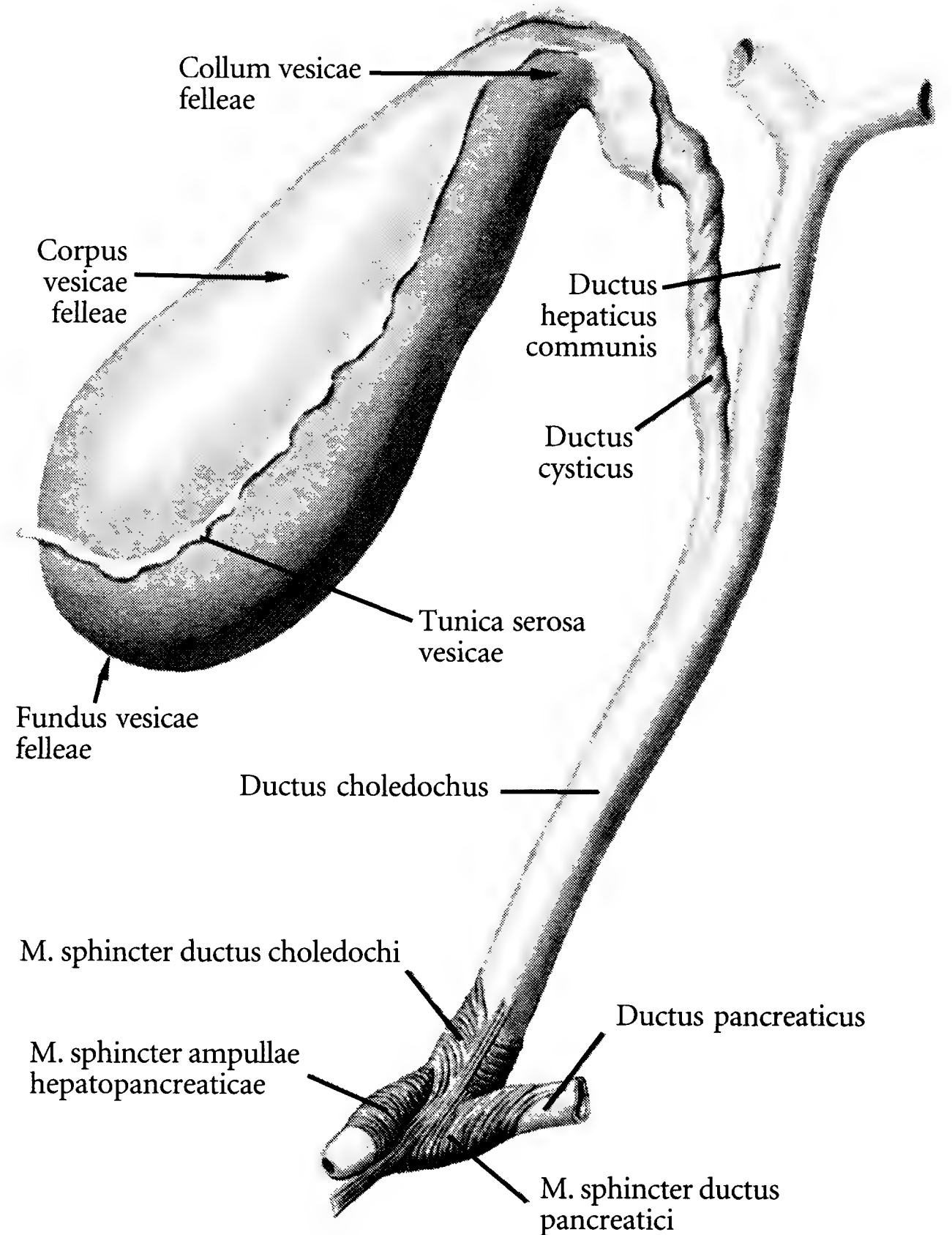


Рис. 23. Желчный пузырь, vesica fellea,
и желчные протоки, ducti biferi

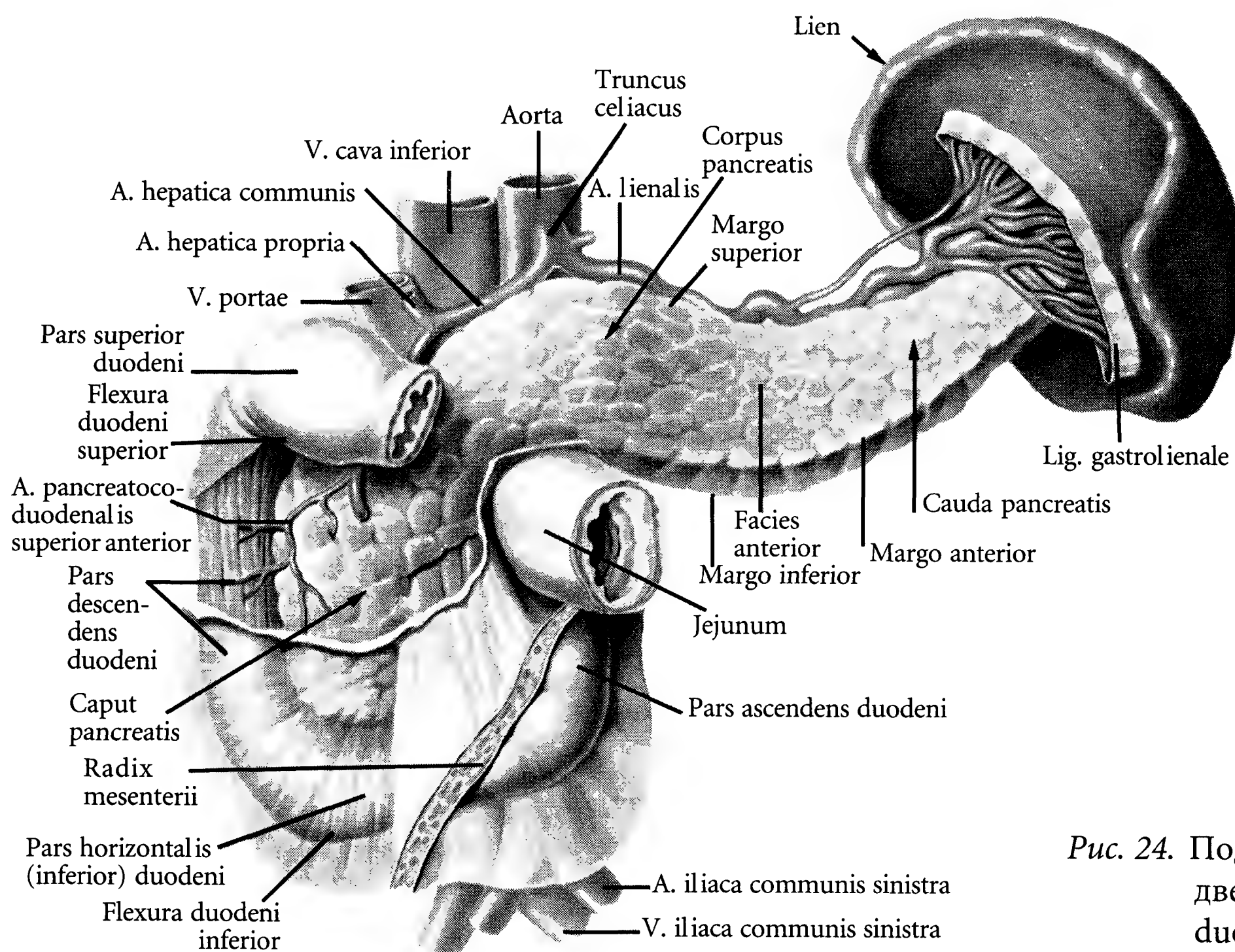


Рис. 24. Поджелудочная железа, pancreas;
двенадцатиперстная кишка, duodenum, и селезенка, lien;
вид спереди

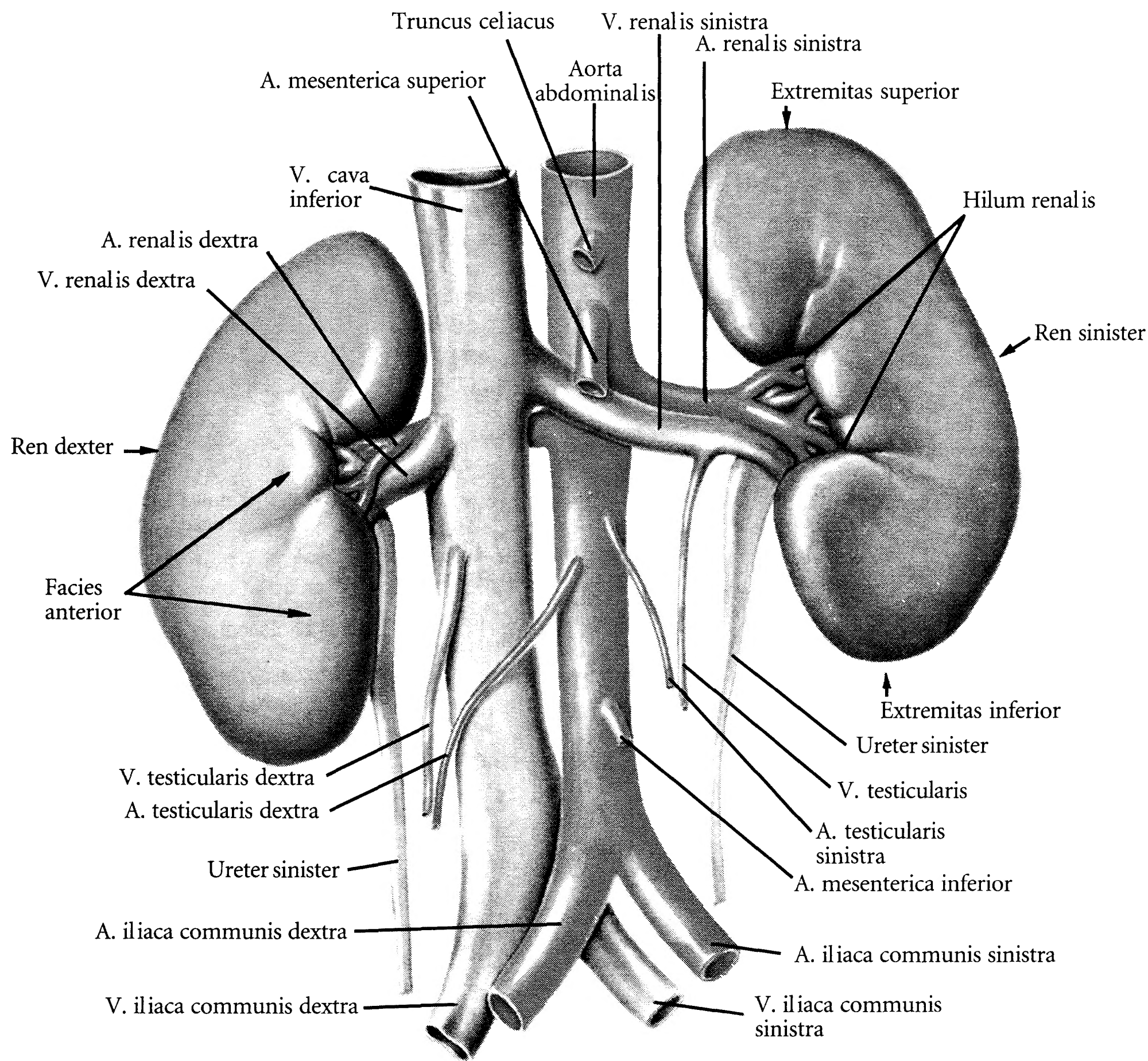


Рис. 25. Почки, renes; вид спереди

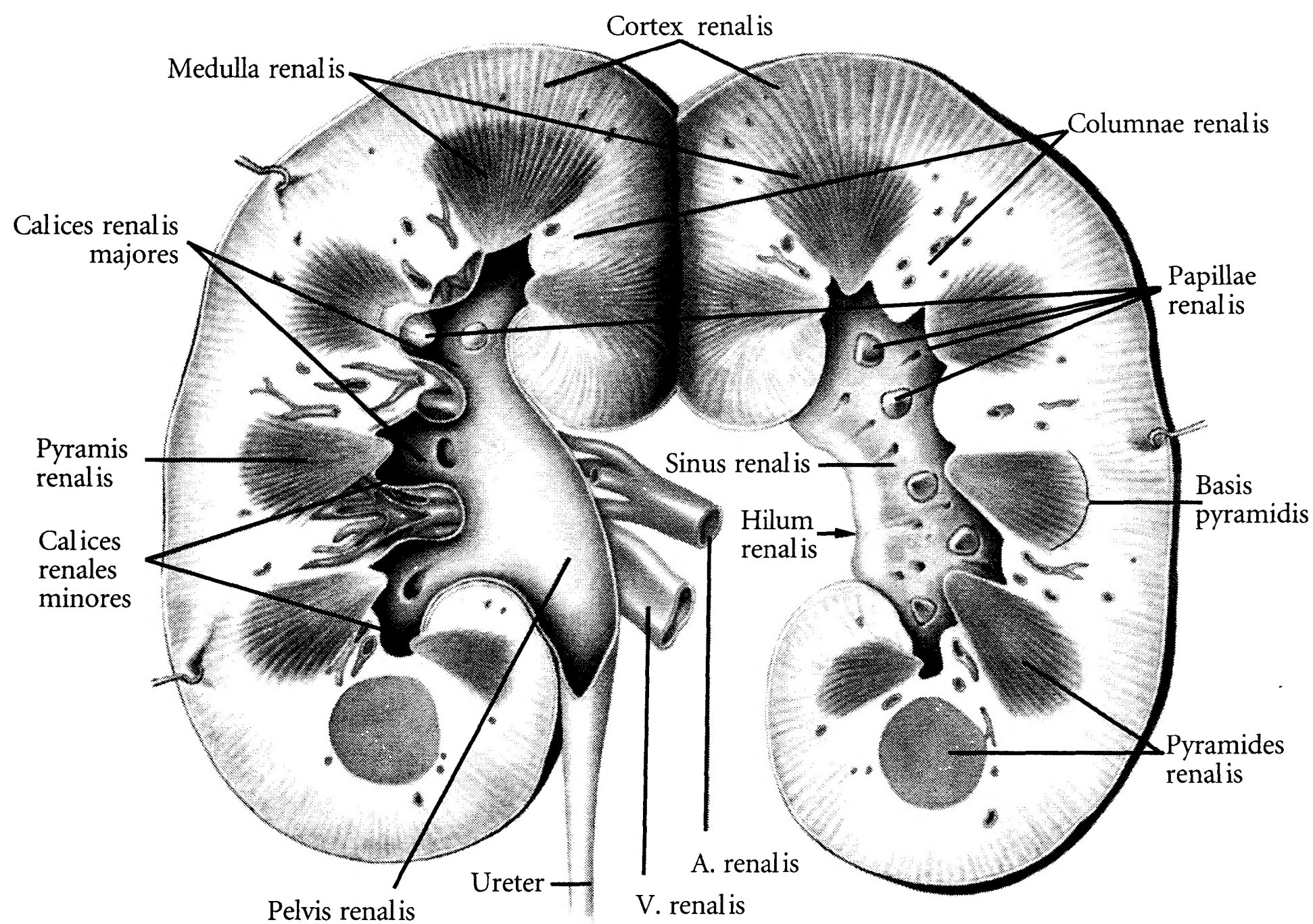


Рис. 26. Почка, ren, правая (полусхематично). Продольный (фронтальный) разрез. Почечные чашки и лоханки вскрыты

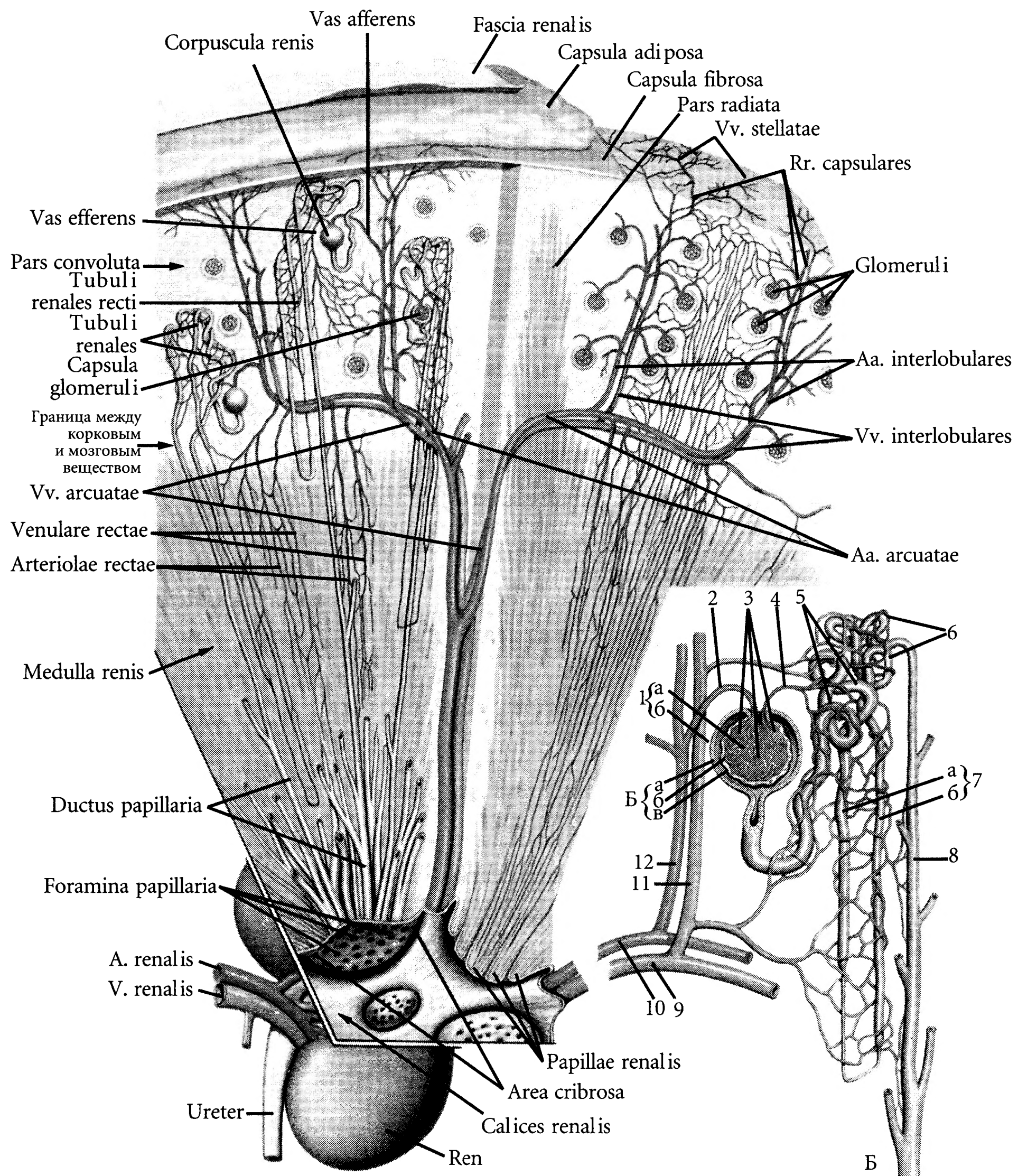


Рис. 27. Структура почки (схема).

А – расположение мочевых канальцев и сосудов в почке (схема);

Б – схема строения нефрона:

1 – corpusculum renale: А – glomerulus corpusculi renalis, Б – capsula glomeruli (а – pars externa, б – pars intema, в – lumen capsulae);

2 – arteriola glomerularis afferens; 3 – rete capillare glomerulare; 4 – arteriola glomerularis efferens;

5 – проксимальная часть канальца нефрона, pars proximalis tubuli nephroni;

6 – дистальная часть канальца нефрона, pars distalis tubuli nephroni;

7 – петля нефрона (а – pars descendens ansae, б – pars ascendens ansae);

8 – tubulus renalis colligens; 9 – v. arcuata; 10 – a. arcuata; 11 – v. interlobularis; 12 – a. interlobularis

Михаил Владимирович МАЛИШЕВСКИЙ

Эдуард Алексеевич КАШУБА

Эдуард Анатольевич ОРТЕНБЕРГ

Анатолий Шулимович БЫШЕВСКИЙ

Эмилия Никифоровна БАРКОВА

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Учебное издание

Гл. редактор Н. В. Ермаков

Технический редактор Р. М. Салов

Компьютерная верстка Т. В. Захряпина

Художественный редактор М. Е. Сидоренко

Корректор Н. В. Абраменко

Сдано в набор 16.12.2002. Подписано в печать 2.07.2003.

Формат 60×84¹/₈. Гарнитура Minion, Mysl, TextBook.

Печ. л. 80. Тираж 2000 экз. Заказ № 2818.

Макет подготовлен издательским центром «Академия».

Лицензия ИД № 05351 от 10.07.2001 г.

625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54, к. 321.

Тел.: (345-2) 25-29-48, 78-54-00.

Отпечатано с готовых диапозитивов в ГУП ИПК «Звезда»

614990, г. Пермь, ГСП-131, ул. Дружбы, 34.

Handwritten text in a cursive script, likely a historical document or manuscript. The text is written on aged, stained paper and is partially obscured by a dark, irregular stain or ink blot. The visible text is arranged in several lines, with some words appearing to be in a different script or dialect than the main body of text. The handwriting is dense and difficult to decipher due to the cursive style and the condition of the document.